U N I V E R S I T E D E P A R I S

FACULTE DE MEDECINE B R O U S S A I S - H O T E L - D I E U

Année 1972 N°

67

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard B O N N - né le 24 Avril 1940 à P A R I S -

Interne des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES CATARACTES POST-NATALES ASSOCIEES AUX TROUBLES DU METABOLISME DES SUCRES

(en dehors du diabète)

Président de Thèse : Monsieur G. OFFRET, Professeur

Vu, Monsieur le Doyen

U N I V E R S I T E D E P A R I S

FACULTE DE MEDECINE B R O U S S A I S - H O T E L - D I E U

Année 1972 N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Gérard B O N N - né le 24 Avril 1940 à P A R I S -
Interne des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

LES CATARACTES POST-NATALES ASSOCIEES AUX TROUBLES DU METABOLISME DES SUCRES (en dehors du diabète)

Président de Thèse : Monsieur G. OFFRET, Professeur

Vu, Monsieur le Doyen

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

Dont l'esprit de sacrifice et la persévérance m'ont permis de suivre des études si longues. Ils ont toujours su m'encourager et me conseiller.

Que cette thèse soit pour eux le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour.

A ma femme,

Qui a su m'aider.

A Laurence,

Notre joie, notre espoir.

En témoignage de l'amour que je leur porte.

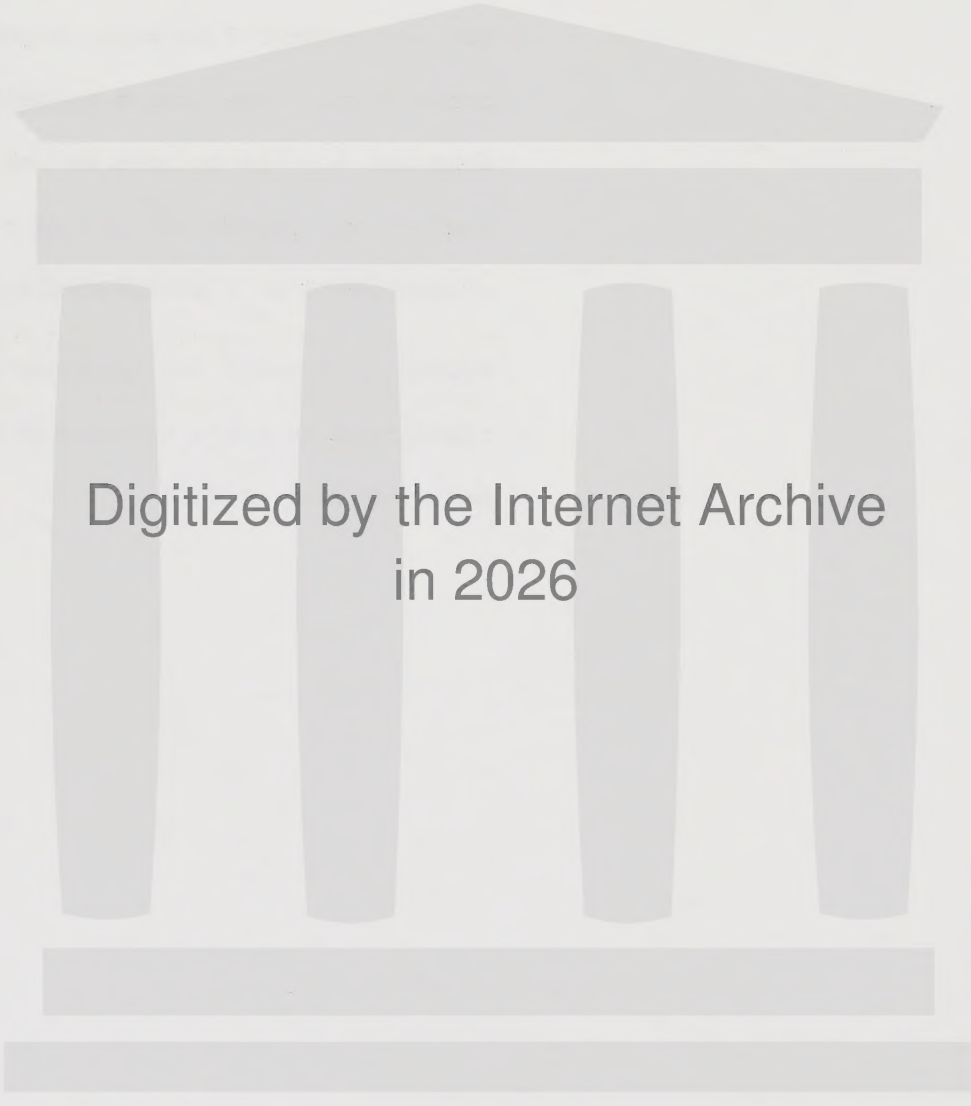
A mes beaux-parents,

En témoignage de ma profonde affection.

A notre Maître, Monsieur le Professeur G. OFFRET,

Qui nous a fait l'honneur de présider notre thèse ; qui nous a accueilli dans son service où nous avons pu admirer ses grands talents de clinicien, d'enseignant et d'administrateur.

Puisse ce travail lui apporter le témoignage de notre admiration et de notre profond respect.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543514_0017

A Monsieur le Professeur Agrégé J.-J. ARON,

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et patiemment nous a enseigné les rudiments de l'ophtalmologie infantile.

Pour ses conseils amicaux et sa bienveillance nous lui exprimons ici notre attachement et notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé J.-C. GABILAN,

Sans ses travaux cette thèse n'aurait pu être réalisée. Il nous a guidé avec patience dans le domaine souvent aride des maladies métaboliques.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Docteur J.P. FAURE,

Qui a accepté avec gentillesse habituelle de lire les épreuves de cette Thèse, et de nous donner d'utiles conseils.

Qu'il soit ici sincèrement remercié.

A notre Maître, Monsieur le Docteur POLLIOT,

Ophtalmologiste des Hôpitaux,

Professeur au Collège de Médecine.

Qui nous a accueilli dans son service avec sympathie. Nous avons admiré son sens clinique, ses qualités humaines et sa grande expérience. L'année passée à ses côtés nous restera très chère.

Nous espérons qu'il trouvera ici le témoignage de la respectueuse et profonde affection que nous lui portons

A Monsieur le Professeur Agrégé DESVIGNES,

Qui, nous accueillant avec confiance dans son service, nous a toujours montré une courtoise bienveillance,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profond respect,

A Monsieur le Docteur VOISIN,

Ophtalmologiste des Hôpitaux,

Qui nous a initié à l'ophtalmologie et qui a su nous la faire aimer.

Qu'il trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. HAUI.

Qui nous a appris avec une inlassable patience à voir, à opérer et à suivre un décollement de rétine. Nous admirons beaucoup sa compétence, son énergie au travail, et son caractère.

Que cette thèse soit pour nous l'occasion de lui témoigner notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Agrégé Y. POULIQUEN,

Dont nous apprecions la grande adresse opératoire et la haute érudition,

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profonde admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé G. COSCAS,

Dont nous avons sollicité souvent les conseils qu'il nous dispensa avec patience et clarté.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre admiration.

P L A N D E L A T H E S E

I. - Introduction

II. - Rappel de l'embryologie du cristallin

III. - Rappel de l'anatomie du cristallin

IV. - Le cristallin et le métabolisme du glucose

V. - Aspect anatomique et clinique des cataractes post-natales

VI. - Cataractes post-natales et hypoglycémie idiopathique :

1) Rappel sur le métabolisme du glucose

2) Principaux examens para-cliniques explorant le métabolisme du glucose

3) Les hypoglycémies idiopathiques.

4) Etude de 6 observations associant hypoglycémie idiopathique et cataracte.

5) Conclusion

VII. - Cataractes post-natales et intolérance héréditaire au fructose :

1) Rappel du métabolisme du fructose
2) L'intolérance héréditaire au fructose
3) Etude d'une observation associant intolérance héréditaire au fructose et cataracte.
4) Conclusion.

VIII. - Galactose et cataracte post-natale

1) Rapple sur le métabolisme du galactose
2) La galactosémie congénitale
3) Etude d'une observation associant cataracte et galactosémie congénitale
4) Conclusion

IX. - Déficit héréditaire en galactokinase

X. - Glycogénoses et cataractes post-natales :

1) Rappel des types de glycogénoses
2) Etude d'une observation associant glycogénose et cataracte
3) Conclusion

XI. - Conclusion.

I N T R O D U C T I O N

La fréquentation, même peu prolongée d'un service d'Ophtalmologie infantile, permet d'observer la relative fréquence des cataractes non traumatiques chez l'enfant.

Certes, souvent il existe un ensemble malformatif complexe de la sphère oculaire, ou d'autre organes, qui fait rattacher la cataracte à une embryopathie ou à une foetopathie, dont la rubéole reste l'exemple le plus classique.

Mais parfois la cataracte est strictement isolée. Elle est alors souvent étiquetée "cataracte congénitale". Pourtant, et c'est souvent le cas, la cataracte s'étant révélée relativement tard parce que l'acuité visuelle de l'enfant n'était pas ce qu'elle devrait être, aucun examen ophtalmologique post-natal précoce n'a étayé ce diagnostic.

Parfois, le diagnostic de cataracte post-natale est certain, mais l'enquête étiologique ne se borne le plus souvent qu'à la recherche d'une hypocalcémie ou à celle d'un diabète non cliniquement patent.

Or, il existe certainement de nombreuses autres causes d'opacification du cristallin, dans les semaines ou les mois qui suivent la naissance, voire même les premières années de la vie.

La physiologie cristallinienne nous révèle le rôle fondamental du glucose comme principale source d'énergie de la lentille. Il est donc évident qu'un trouble du métabolisme glucidique risque de diminuer l'apport énergétique du cristallin, entraînant une souffrance tissulaire et par voie de conséquence une opacification cristallinienne.

D'autre part, certaines déviations du métabolisme des sucres peuvent provoquer dans le tissu cristallinien un stockage pathologique de substances glucidiques, susceptibles d'entraîner également une opacification de la lentille cristallinienne.

L'expérience du service d'Ophtalmologie des Enfants-Malades nous a permis de regrouper un petit nombre d'observations dans lesquelles le lien unissant certaines cataractes post-natales et certains troubles congénitaux du métabolisme des sucres est manifeste.

Ces observations nous ont fait étudier l'aspect clinique, biologique, génétique et pathogénique des maladies en cause.

Enfin, à partir de ces observations, nous nous sommes proposés d'établir le petit nombre d'examens complémentaires qui permettrait éventuellement devant une cataracte post-natale, de rechercher une anomalie métabolique des glucides.

RAPPEL DE L'EMBRYOLOGIE DU CRISTALLIN

L'organogénèse cristallinienne peut commodément être divisée en plusieurs stades ou étapes :

- stade ectodermique
- stade vésiculaire
- stade des fibres primaires
- stade des fibres secondaires.

I. - STADE ECTODERMIQUE

L'ectoderme céphalique de l'embryon humain est d'abord formé par une seule couche de cellules cubiques. Mais dans la région où le pôle externe de la vésicule optique entre en contact avec cet épithélium, celui-ci va s'épaissir : ces cellules s'allongent et se multiplient. Les noyaux étant à différents niveaux, donnent un aspect pseudo-stratifié. Cet ensemble forme la première ébauche de la lentille : la placode cristallinienne

Cette placode va peu à peu s'invaginer, la dépression débutant un peu en dessous du centre. C'est le début de la fossette cristallinienne, qui devient rapidement plus profonde. Elle est particulièrement bien visible sur l'embryon de 6,5 mm à 7 mm. Son épithélium est toujours très haut et les noyaux sont alignés en plusieurs rangées. Du côté dorsal, la transition vers l'épithélium de surface se fait lentement, en une ligne arquée diminuant petit à petit d'épaisseur. Par contre, du côté ventral, la limite entre les deux épithéliums est extrêmement nette formant un véritable pli.

Au stade de 8 mm, le pli se retrouve ainsi du côté dorsal à la suite d'une forte multiplication cellulaire. Peu à peu, ce pli véritable étranglement du collet de la fossette devient de plus en plus profond, ce qui aboutit à la fermeture de la fossette ; on entre alors dans le stade vésiculaire.

II. - STADE VESICULAIRE -

Ce qui caractérise cette phase de l'organogénèse, c'est la séparation de la vésicule de l'épithélium. Alors que sur un embryon de 9 mm, la vésicule cristallinienne est encore attachée aux cellules du revêtement, elle devient le plus souvent indépendante à 10 mm.

Le futur cristallin se présente à ce moment comme une sphère creuse dont la paroi est formée d'une seule assise de cellules hautes. Les noyaux sont disposés sur plusieurs rangées. La paroi a une épaisseur d'environ 0,04 mm.

Le stade vésiculaire n'est que de courte durée, car très rapidement les cellules de la paroi postérieure subissent des modifications importantes.

III. - STADE DES FIBRES PRIMAIRES -

Sur un embryon de 10-12 mm, les cellules de la paroi antérieure diminuent de hauteur, alors que les éléments postérieurs s'allongent et vont former les fibres primaires. Ces fibres primaires s'étirent plus au centre qu'à la périphérie. Les fibres centrales sont rectilignes alors que les autres présentent une concavité latérale, d'autant plus importante qu'elles sont plus près de la surface. L'ensemble des fibres forme une sorte de bourgeon convexe par rapport au centre de la cavité vésiculaire : le bourgeon cristallinien.

Le bourgeon va se développer : cependant peu à peu la vésicule dont la lumière à la coupe prend d'abord la forme d'un croissant. Au stade de 16 mm, la cavité vésiculaire est double. Le diamètre sagittal finit 0,35 mm. Le diamètre frontal : 0,30 mm. Par la suite, le cristallin grandit. Elle a tendance à se déplacer en avant par rapport à la rétine. Il y a dégénérescence puis disparition des noyaux centraux, tandis que ceux situés à la périphérie se multiplient.

L'évolution des fibres primitives est terminée, et cette partie du cristallin constituera l'espace optiquement vide situé entre les deux noyaux embryonnaires externe et interne, qui reste visible à la lampe à fente.

IV. - STADE DES FIBRES SECONDAIRES -

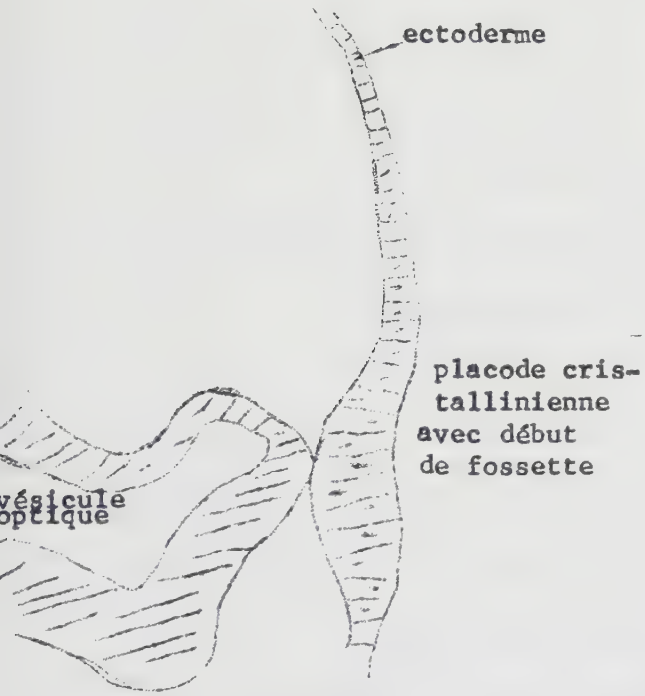
L'épithélium postérieur ayant complètement disparu, la formation des fibres est assurée à partir du stade de 26 mm par les cellules de la région équatoriale. Ce sont elles qui donnent naissance aux fibres secondaires. L'addition de nouvelles fibres se fait dorénavant par la transformation des cellules cubiques en fibres. Au fur et à mesure que les éléments épithéliaux se rapprochent de l'équateur, ils gagnent en hauteur et pivotent autour d'un axe antéro-postérieur pour prendre une direction méridienne. Au cours de cette évolution les fibres sont refoulées vers la profondeur par les éléments jeunes qui les recouvrent. Ainsi, le cristallin grandit par l'apposition continue de nouvelles couches de fibres jeunes simultanément sur tout l'équateur. L'addition en série des fibres secondaires a pour effet un accroissement plus prononcé de l'axe frontal que de l'axe sagittal. Ainsi, à neuf mois, le cristallin foetal, tout 4,3 mm de diamètre sagittal et 5,7 mm de diamètre frontal.

Quant à la capsule, d'après NORDMANN et l'Ecole Strasbourgeoise, elle serait élaborée sous forme de substance amorphe par le cristallin, et très tôt, puisqu'elle est visible sur l'embryon humain de 13 mm.

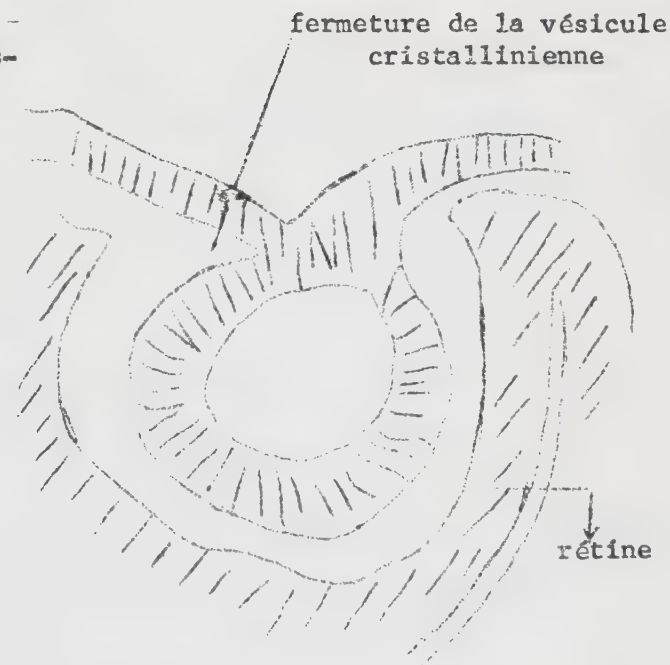
Il reste enfin à noter, que, si le cristallin embryonnaire est entouré par une tunique vasculaire provenant de l'artère hyaloïdienne, cette tunique ne fait pénétrer aucun vaisseau à l'intérieur de la lentille, et elle involuera complètement du septième au neuvième mois.

Fossette cristallinienne en formation

(Embryon de 7 mm)



Stade ectodermique



Vésicule cristallinienne

(Embryon de 7,5 mm)

RAPPEL SUR L'ANATOMIE DU CRISTALLIN

I. - GENERALITES

Le cristallin est une lentille bi-convexe, solide et transparente, intercalée entre la partie liquide du globe oculaire, l'humeur aqueuse, et sa partie visqueuse, le corps vitré.

Maintenu en place par un système de fibres : le ligament suspenseur du cristallin ou zonule de ZINN qui relie la portion équatoriale du cristallin au corps ciliaire.

Par son pouvoir de convergence variable, il permet la mise au point des images sur la rétine lors de la vision de près.

1) Configuration extérieure.

Lentille bi-convexe, dont le plan principal a une disposition frontale, le cristallin présente à étudier deux faces : antérieure et postérieure, un équateur, et deux pôles antérieur et postérieur. La ligne joignant les deux pôles constituent l'axe du cristallin.

2) Dimensions (adulte).

Diamètre équatorial : 10 mm environ
Longueur d'un méridien : 12 mm
Diamètre sagital : 4,5 mm
En fait variable : augmente avec l'accomodation et avec l'âge.

La courbure de la face antérieure est moins accentuée que celle de la face postérieure.

La face postérieure du cristallin présente souvent un astigmatisme inverse de 0,50 à 0,75 Dioptries (neutralise l'astigmatisme de la cornée).

3) Position du cristallin dans l'oeil.

Distance face antérieure - cornée : 3,5 mm

Distance face postérieure - pôle postérieur du globe : 15 mm

4) Poids : 20 à 25 cg chez l'adulte.

II. - RAPPORT

1) La face antérieure.

Est en rapport direct avec le bord pupillaire de l'iris. A l'état normal, l'iris repose sur le cristallin sans y adhérer. Le bord pupillaire de l'iris divise la face antérieure du cristallin en deux zones :

- une zone centrale au pourtour du pôle antérieur. Elle baigne dans l'humeur aqueuse et forme la portion centrale de la face postérieure de la chambre antérieure.
- une zone périphérique qui baigne également dans l'humeur aqueuse et est en rapport avec la face postérieure de l'iris. Elle forme la partie axiale de la paroi postérieure de la chambre postérieure (la partie périphérique de cette paroi étant formée par les fibres antérieures de la zonule).

2) La face postérieure.

Elle répond dans toute son étendue au corps vitré et plus exactement à l'hyaloïde antérieure. A ce niveau, le vitré est déprimé en cupule : c'est la fossette patellaire pour recevoir le cristallin. Entre face postérieure du cristallin et hyaloïde antérieure se trouve l'espace rétro-lenticulaire de BERGER, normalement virtuel. Il existe des adhérences sur une zone circulaire de 8 à 9 mm de diamètre formant le ligament hyaloïdo-capsulaire.

3) L'équateur.

Zone d'union entre les faces antérieure et postérieure, l'équateur a la forme d'un angle aigu. La tension de la zonule entraîne sur le cristallin en place un aspect crénelé. Les élevures correspondent aux vallées ciliaires dont elles restent séparées de 1 mm environ.

a) L'espace intra-zonulaire de PETIT est triangulaire à base inférieure correspondant à l'équateur cristallinien. Sa face antérieure est formée par les fibres zonulaires antérieures (insertion pré-équatoriale), la face postérieure est formée par les fibres zonulaires postérieures (insertion post-équatoriale).

b) L'espace rétro-zonulaire de HANNOVER est un espace virtuel limité

par en avant : les fibres zonulaires postérieures
en arrière : la hyaloïde antérieure
en dedans : l'insertion cristallinienne des fibres zonulaires postérieures
en dehors : la limite antérieure des fibres zonulaires reliant le corps ciliaire à la hyaloïde antérieure.

4) Les pôles antérieur et postérieur sont respectivement en rapport avec la chambre antérieure, et le corps vitré.

III. - HISTOLOGIE

Quatre éléments :

1) Une membrane : la cristalloïde doublée à l'équateur par la lamelle zonulaire ;

2) Un épithélium antérieur ;

3) Des fibres cristalliniennes remplissant la cavité de la cristalloïde.

1) La cristalloïde ou capsule

- membrane mince, transparente, qui entoure le cristallin ;
- élastique (déchirée, elle se rétracte et la plaie bâille) ,
- son épaisseur est variable : la partie la plus épaisse se trouve en avant, à 2-3 mm du pôle ; en arrière, la zone la plus épaisse est plus près de l'équateur. Cette épaisseur augmente avec l'âge alors que l'élasticité diminue ;
- la structure varie avec le moyen d'étude :
  - . microscope ordinaire : aspect homogène
  - . ultra-microscope : aspect réticulé chez le nouveau-né
  - . microscope polarisant : micelles
  - . microscope à contraste de phase : montrant chez l'adulte un système canaliculaire dans la région du pôle antérieur

Il n'y a pas de fibres élastiques, mais peut-être une membrane péri-capsulaire (visible en contraste de phase).

2) La lamelle zonulaire.

N'existe que dans la région équatoriale et sur les deux-huitièmes des faces pré et rétro-équatoriales. Les fibres zonulaires s'insèrent sur la lamelle zonulaire, ou, la traversant, sur la cristalloïde, ou dans l'épaisseur même de la cristalloïde.

3) L'épithélium.

Toute la face antérieure est tapissée par l'épithélium, situé immédiatement en dessous de la capsule (cristalloïde). Les cellules épithéliales sont de deux sortes : aplaties dans la région polaire, elles sont hautes dans la région équatoriale. Etalées, elles prennent un aspect polygonal. Leur étude microscopique révèle qu'elles sont le siège d'une grande activité métabolique (présence de vacuoles, d'appareil de GOLGI, de chondriosomes).

Il existe dans l'épithélium, en plus des cellules étoilées peu nombreuses, dont les prolongements s'insinuent entre les cellules épithéliales, et des tonofibrilles, qui maintiennent la cohérence de l'épithélium.

4) Les fibres cristalliniennes.

a) A l'état isolé : Elles ont la forme de rubans prismatiques aplatis, hexagonaux à la coupe. Les fibres les plus larges sont celles de l'écorcre. Quand on considère une fibre isolée, elle apparaît plus large à la partie moyenne (région équatoriale). Les fibres profondes sont crénelées, ce qui permet leur engrènement.

Structure : les fibres superficielles sont entourées par une membrane lipidique. Elles contiennent une substance semi-liquide albumineuse, qui s'échappe en gouttelettes lorsque la fibre est lésée. Elles présentent noyau et mitochondries. Les fibres profondes ont perdu tout organite cellulaire et membrane et son uniformément dures.

b) Agencement des fibres cristalliniennes.

Les fibres sont agencées en couches superposées.

- Sur une coupe horizontale : les fibres se formant au niveau de l'équateur, celui-ci apparaît comme une véritable zone germinative où les cellules de l'épithélium s'allongent, s'étirent d'avant en arrière et perdent leur noyau pour donner naissance à des fibres. Les fibres jeunes décrivent une courbe concave en dehors, se terminant par leur extrémité antérieure au niveau de la face profonde de l'épithélium, et par leur extrémité postérieure à la face profonde de la cristalloïde postérieure.

Les fibres moins jeunes sont profondes et rectilignes. Quant aux fibres les plus anciennes, les plus profondes, elles sont concaves en dedans.

Les noyaux sont disposés selon deux courbes en "S" dans le prolongement l'une de l'autre et ils disparaissent dès que la fibre atteint une longueur normale.

- Sur une coupe frontale : le cristallin apparaît formé de petites facette hexagonales (coupe des fibres). Les fibres périphériques sont aplaties, disposées radiairement et régulièrement et ont des noyaux. Les fibres profondes sont épaisses, disposées irrégulièrement et n'ont plus de noyau. Les fibres moyennes sont intermédiaires.

c) Trajet des fibres cristalliniennes.

Elles ont un trajet antéro-postérieur, et passent de la face antérieure à la face postérieure en contournant l'équateur. L'ensemble des extrémités des fibres se trouve au niveau de trois sutures antérieures et de trois sutures postérieures, disposées en étoile, et visibles au biomicroscope. Elles dessinent un "Y" droit en avant et un "Y" inversé (⅄) en arrière. Les branches de l'étoile postérieure sont les bissectrices des angles formés par les branches de l'"Y" antérieur. Jamais, les branches des étoiles n'atteignent l'équateur (elles forment les deux-tiers de la distance centre-équateur). Les fibres partant du centre de l'étoile antérieure, aboutissant à l'extrémité du rayon correspondant de l'étoile postérieure après avoir franchi l'équateur. Les fibres partant de l'extrémité d'un rayon antérieur aboutissent au centre de l'étoile postérieure. Les fibres partant du milieu d'un rayon antérieur aboutiront au milieu du rayon postérieur correspondant. Ainsi, aucune des fibres ne s'étend d'un pôle à l'autre, et la longueur de leur trajet sur l'une

des faces est inversement proportionnelle à celui qu'elle a parcouru sur l'autre face. Elles ont un trajet ombilical, en abordant la suture [illegible] perpendiculairement (sauf les fibres joignant pôles et extrémités des rayons qui ont une direction antéro-postérieure). Ainsi, sont réalisés des tourbillons (six par face). Les fibres d'une même génération ont toutes la même longueur ; les fibres plus jeunes forment une couche plus superficielle qui recouvre les anciennes en formant une nouvelle "pelure".

L'accroissement du cristallin fait qu'une étoile à trois branches devient insuffisante ; chez le vieillard, le dessin de l'étoile se complique, chaque branche se ramifiant.

IV. - MICROSCOPIE ELECTRONIQUE

- Epithélium : existence de prolongements cellulaires (surtout près de l'équateur) donnant de la cohésion aux cellules lors de l'accomodation.

- Zones péri-axiales et intermédiaires : arrangement des fibres de forme hexagonale en "rayons de miel".

- Sutures : les fibres, perdant leur aspect en "rayon de miel", émettent des prolongements cellulaires. Existence de desmosomes ou ponts intercellulaires.

LE CRISTALLIN ET LE METABOLISME DU GLUCOSE

I. - LES ENZYMES DU METABOLISME GLUCIDIQUE PRESENTES DANS LE CRISTALLIN -

Un certain nombre d'enzymes a pu être mis en évidence dans la lentille.

En effet, le principe de la mise en évidence d'une activité enzymatique consiste à mettre en présence cristallin et substrat. On obtient ainsi une substance non présente à l'origine, en même temps que le dosage du substrat restant révèle une diminution de ce dernier. Or, la réaction ainsi étudiée ne se faisant qu'en présence de ce bio-catalyseur qu'est l'enzyme, sa réalisation témoigne de la présence de cette enzyme dans le cristallin.

C'est ainsi qu'a été mise en évidence l'existence d'une phosphorylation dans la lentille animale ; si l'on met le cristallin en présence de glucose, celui-ci et le phosphore minéral diminuent et il y a formation d'un ester phosphorique.

Ont été encore prouvées, en particulier, la présence d'aldolase, de phosphatases, d'hexokinase, etc...

II. - LE CRISTALLIN NORMAL ET LE METABOLISME DU GLUCOSE -

Le glucose cristallinien vient de l'humeur aqueuse. Il semblerait que le prélèvement constant et non négligeable opéré par la lentille soit responsable du taux relativement bas du glucose camerulaire.

La capsule est parfaitement perméable au glucose, et WEEKERS (en 1951) a montré que les variations expérimentales de la glycémie se

répercutent sur le taux du sucre cristallinien. Il semblerait que le glucose subisse une phosphorylation pour traverser la capsule. Mais, dès que la cristalloïde est franchie, le phosphore serait libéré par l'action d'une phosphatase.

Il existe dans le cristallin tous les systèmes enzymatiques permettant la fourniture d'énergie à la lentille par la dégradation du glucose.

- En aérobiose, conditions normales, la dégradation complète en gaz carbonique et en eau, a lieu par la voie du cycle tricarboxylique.

La consommation du sucre diminue avec l'âge et sous l'action de certaines substances (narcotiques).

Par contre, l'insuline, la ponction de la chambre antérieure, augmenteraient la consommation de glucose par le cristallin.

- Mais, en l'absence d'oxygène, la dégradation du glucose peut se faire aussi (cela a été prouvé, in vitro, en atmosphère d'azote) par la voie de la glycolyse conduisant à la production d'acide lactique. Le rendement énergétique est plus faible qu'en aérobiose, l'utilisation du sucre y est donc plus importante.

Ainsi, l'acide lactique est formé dans le cristallin grâce à la glycolyse. FISHER a aussi montré que l'oeil aphaque contenait moins d'acide lactique que l'oeil normal.

Une fois formée, l'acide lactique diffuse dans le milieu extérieur car la capsule est perméable à cet acide.

La glycolyse, production d'acide lactique à partir du glucose, qui se fait dans la lentille, ne semble pas différente de celle qui se fait dans le foie et le muscle. Elle est de nature enzymatique, car rendue impossible par la cuisson du cristallin.

Cette glycolyse est essentiellement une source d'énergie pour la lentille.

Mais, rappelons-le, il existe une autre source d'énergie : c'est l'oxydation du glucose en CO_2 et H_2O par l'intermédiaire du cycle tricarboxylique.

Ainsi, le catabolisme glucidique semble être la principale source d'énergie pour le cristallin. Cette énergie rendue ainsi disponible pourrait être utilisée pour la croissance, le maintient de la transparence et pour l'accomodation.

Plus précisément, on a pu démontrer que l'énergie produite par le catabolisme des glucides permettait le remaniement constant et le renouvellement des protides.

A ce sujet, NORDMANN en rappelle la brillante démonstration faite en 1952 par FROHMAN et KINSEY.

"Ils ont dosé dans les différentes parties de la lentille les substances riches en énergie et ont déterminé parallèlement au compteur de GEIGER les quantités de glycocolle marqué qui ont été incorporées par les protéines après 24 heures d'incubation. Or, ils ont pu se rendre compte que dans les fractions riches en ATP + ADP, le renouvellement du glycocolle est rapide ; par contre, le turn-over est lent partout où les produits riches en énergie sont moins abondants. Le noyau appartient à cette dernière catégorie, mais la corticalité postérieure et surtout le cortex antérieur où les réserves énergétiques sont importantes présentent un remaniement intense des protéines".

III. - LE CRISTALLIN CATARACTE ET LE METABOLISME DES GLUCIDES

D'après NORDMANN :

- La consommation du glucose par le cristallin cataracté dont les opacités sont dues à une cause générale (par exemple un trouble du métabolisme des sucres) semble être légèrement augmentée.

- Il en est différemment quand la cataracte est due à une cause locale (tel le traumatisme). Dans ce cas, la consommation de glucose serait diminuée.

Mais il est possible que les différences entre les opacités de causes locales et celles de cause général (métabolique, par exemple) soient dues au fait que les premières étaient bien plus avancées que les secondes lors de la mesure de la consommation du glucose.

ASPECT ANATOMIQUE ET CLINIQUE DES CATARACTES POST-NATALES

Les cataractes sont les opacifications partielles ou totales, de cette lentille, normalement transparente qu'est le cristallin.

Les cataractes post-natales sont le plus souvent des cataractes zonulaires.

Les cataractes zonulaires correspondent à l'opacité du noyau foetal, et sont caractérisées par une structure lamellaire que n'ont pas les cataractes nucléaires.

I. - SIGNES CLINIQUES DE LA CATARACTE ZONULAIRE POST-NATALE -

1) Objectivement, ce n'est que dans les formes avancées qu'on peut à l'éclairage oblique voir un reflet grisâtre de la pupille.

A la lampe à fente, on voit une opacité qui forme un disque convexe, nettement délimité. Son diamètre varie entre 5 et 6 mm. Autour du bord régulièrement arrondi, parfois un peu dentelé, se trouvent disposées de petites opacités qui se détachent nettement en blanc, sur la zone périphérique parfaitement transparente. Ces petites opacités sont caractéristiques : elles sont retournées en "V", à cheval sur le bord du disque opaque, d'où leur nom de "cavaliers". Ceux-ci ne touchent pas le disque mais en restent séparés par une mince zone transparente. La surface du disque proprement dit est irrégulièrement opaque et parsemée de points ou de lignes d'un blanc plus nacré que fond grisâtre. Les couches périphériques comme les couches superficielles ont conservé toute leur transparence.

Mais il est évident que les degrés d'opacification sont très variables d'un cas à l'autre. Parfois, il n'y a qu'un voile à peine visible, et d'autres fois un disque tellement opaque, qu'il est impossible de le différencier d'une cataracte nucléaire. Entre ces deux extrêmes on peut voir tous les intermédiaires.

Le type de l'opacité lamellaire n'est pas toujours le même. Il peut s'agit d'opacités punctiformes, de stries radiaires allant dans toutes les directions à partir de la suture antérieure, de bandes denses partant du centre vers la périphérie en suivant les branches de l'"Y" antérieur.

Au lieu d'une seule lamelle opacifiée, on peut, bien que rarement, observer deux ou trois couches concentriques.

L'épaisseur de la lamelle opacifiée est de 0,5 à 0,7 mm. Elle est plus importante à l'équateur.

Rappelons, enfin, que la dimension de la cataracte zonulaire a une importance fondamentale pour affirmer son caractère post-natal. On sait en effet qu'à la naissance, la lentille a un diamètre frontal de 5,75 mm. Si l'opacité mesure moins de 6 mm, on peut conclure qu'elle s'est formée au cours de la vie intra-utérine. Par contre, si elle mesure plus de 6 mm, on peut conclure qu'elle s'est développée après la naissance.

La cataracte zonulaire post-natale est généralement bilatérale et symétrique. Il peut exister cependant des cas unilatéraux.

2) Subjectivement

Il est rare que l'acuité visuelle soit réduite à moins de 3/10e. La vision est donc souvent suffisante pour la vie courante, et c'est ce qui explique que souvent l'enfant n'est amené à l'ophtalmologiste qu'à l'âge scolaire, au moment des premiers exercices de lecture, à moins naturellement qu'un examen systématique ait fait découvrir la cataracte. La vision est meilleure de loin en lumière atténuée (myriose) que de près en lumière intense (miosis).

II. - EVOLUTION

La cataracte zonulaire post-natale peut rester longtemps (voire indéfiniment) stationnaire.

Il n'est cependant pas rare de la voir évoluer progressivement vers l'aggravation, surtout au cours des premières années de l'existence. Il s'agit alors d'une augmentation de la densité des opacités plutôt que d'une augmentation de leur volume.

METABOLISME DU GLUCOSE

Le glycogène représente la forme de réserve glucidique de toute cellule animale. Le foie et surtout les muscles sont des réservoirs énormes de glycogène.

On appelle glycogénolyse le processus par lequel le glycogène est décomposé dans la cellule : ou bien cette dégradation se poursuit par le catabolisme des "radicaux glucose", c'est la glycolyse, ou bien le glucose est libéré et s'échappe de la cellule pour passer dans la circulation sanguine. Le premier cas intéresse tous les tissus. Le second est limité au foie, mais son importance physiologique est très grande dans la régulation de la glycémie.

1) La glycogénolyse et la glycogénogénèse.

La première étape de la dégradation du glycogène donne naissance au glucose 1 - phosphate (ester de CORI) et peut se schématiser comme suit :

Glycogène + acide phosphorique inorganique $\xrightarrow{\text{phosphorylase}}$ Glucose 1 - Phosphate

Ensuite, le glucose 1 - phosphate en présence d'une phosphomutase donne le glucose - 6 - phosphate ou ester de ROBISON. L'enzyme qui est une phosphoprotéine intervient dans la réaction en transférant son radical phosphorique sur le glucose phosphate. Ce qui peut être schématisé comme suit :

enz. Phosphorée + glucose 1 - phosphate $\rightleftharpoons$ enzyme + glucose 1-6 - diphosphate $\rightleftharpoons$ enzyme phosphorée + glucose 6 - phosphate.

Ce glucose 6 - phosphate ou ester de ROBISON est le point de départ des réactions de dégradation du glucose (glycolyse).

Son attque dans le foie par une glucose - 6 - phosphatase libère le glucose dans le sang et contribue à l'élévation de la glycémie aux dépens du glycogène. Ainsi, se trouve réalisé le mécanisme de la glycogénolyse.

Glucose - 6 - Phosphatase $\xrightarrow{\text{Glucose - 6 - Phosphatase}}$ glucose + acide phosphorique

Il faut remarquer que :

a) La plupart des réactions étant reversibles, elles permettent d'expliquer la formation du glycogène à partir du glucose (glycogénogénèse). La transformation du glucose en glucose - 6 - phosphate se faisant en présence d'une hexokinase et grâce à un fournisseur d'énergie, l'A.T.P. (acide adénosine triphosphorique),

Glucose + A.T.P. donne en présence d'une hexokinase :

Glucose - 6 - Phosphate + A.D.P. (acide adénosine diphosphorique).

b) Un processus de synthèse du glycogène a été par ailleurs décrit à partir du glucose 1 - phosphate. Il suppose un intermédiaire : l'uridine diphosphate glucose ou U.D.P.G., et permet la fixation successive de molécules de glucose (glycosyles) à l'extrémité des branches de la molécule de glycogène.

Glucose - 1 - Phosphate + U.T.P. (uridine triphosphate) donne

U.D.P.G. + P. - P. (Pyrophosphate).

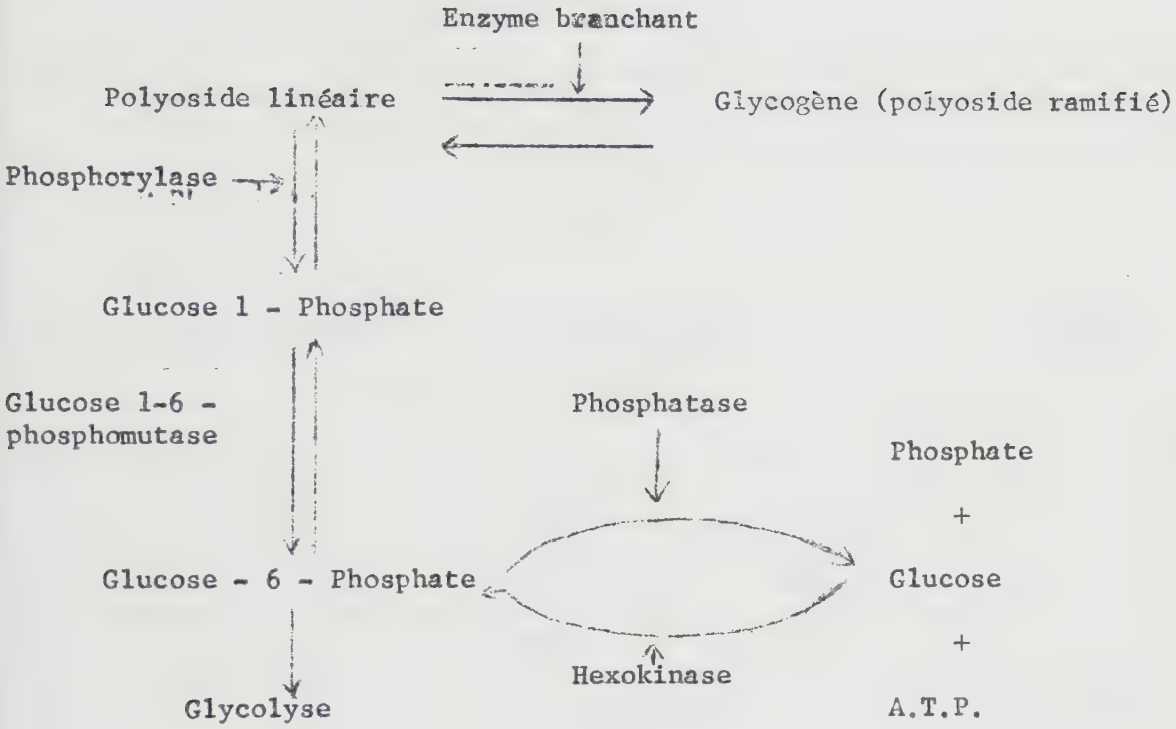
U.D.P.G. + Glycogène donne

U.D.P. (Uridine diphosphate) + Glucose 1-4 - Glycogène.

U.D.P. + A.T.P. $\longrightarrow$ U.T.P. + A.D.P.

A.D.P. + P.-P. $\longrightarrow$ A.T.P. + Phosphate

Au total, la glycogénolyse et la glycogénogénèse peuvent être résumées par le schéma suivant.


Enzyme branchant
Polyoside linéaire
Glycogène (polyoside ramifié)
Phosphorylase
Glucose 1 - Phosphate
Glucose 1-6 - phosphomutase
Phosphatase
Phosphate
+
Glucose - 6 - Phosphate
Glucose
+
Hexokinase
Glycolyse
A.T.P.

2) La dégradation du glucose : glycolyse.

Que le glucose provienne du glycogène ou du glucose circulant, la cellule ne l'utilise que sous forme de glucose - 6 - Phosphate. Les voies de dégradation du glucose ou glycolyse partent de cet ester de ROBISON.

A - La principale voie glycolytique est la voie de EMBDEN-MEYERHOF.

La première étape réalise l'isomérisation du glucose - 6 - Phosphate sous l'action d'une phospho-hexomutase. Il se forme un ester fructofuranose - 6 - phosphorique ou ester de NEUBERG.

Ester de Robinson (cycle pyranique) $\xrightarrow[\text{mutase}]{\text{Phospho-Hexo-}}$ ester de Neuberg (cycle furanique)

Ensuite, l'ester de NEUBERG subit une transphosphorylation aux dépens de l'A.T.P. sous l'action d'une transphosphorylase :

Ester de NEUBERG + A.T.P. $\xrightarrow[\text{transphosphorylase}]{}$ ester de HARDEN et YOUNG + A.DP. (ester fructofuranose diphosphorique)

Cet ester est à peu près symétrique par rapport à un plan passant entre les carbones 3 et 4, ce qui rend compte de son évolution ultérieure.

L'ester de HARDEN et YOUNG est en effet scindé par une aldolase. Ainsi prennent naissance deux triosephosphates en équilibre, la phosphodihydroxyacétone et le phosphoglycéraldéhyde. Comme le phosphoglycéraldéhyde est la forme réactive, ultérieurement transformée sous l'effet des systèmes enzymatiques présents dans la cellule, l'équilibre

se trouve constamment rompu et peu à peu la totalité de la phosphodihydroacétone est transformée en phosphoglycéraldéhyde.

Ensuite, ce phosphoglycéraldéhyde est oxydé en acide phospho-3-glycérique grâce à la trioséphosphatedeshydrogénase et en présence d'un accepteur d'hydrogène qui est le D.P.N. (diphosphopyridine nucléotide). Cet acide phospho-3-glycérique donne naissance à l'acide pyruvique en libérant de l'acide phosphorique (un A.D.P. devient A.T.P.). Entre les deux, est formé un intermédiaire : l'acide phospho-pyruvique.

Que deviennent maintenant les produits formés : acide pyruvique et A.T.P. ?

a) L'acide pyruvique

- en anaérobiose donne chez l'homme de l'acide lactique sous l'influence d'une lacticodeshydrogénase ; une partie de cet acide lactique contribue à reformer du glycogène

- mais surtout en aérobiose, l'acide pyruvique est brulé par les cellules en passant par le cycle tricarboxylique de KREBS. Il y a d'abord décarboxylation oxydative et formation d'acétyl-Co-enzyme A qui sera ultérieurement dégradée par le cycle.

b) L'A.T.P.

C'est par son intermédiaire que la glycolyse fournit au muscle l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Au cours de cette contraction, des protéines dont les myosines, subissent un raccourcissement de leur chaine en utilisant l'énergie de la liaison ~ P de l'A.T.P.

B - A côté de la voie principale (EMBDEN-MEYERHOF), existe un second mode de dégradation du glycose : cette voie oxydative est appelée voie des pentoses. Elle donne naissance à plusieurs pentoses (Dickens - Horecker).

En voici les principales étapes :

- Le glucose-6-Phosphate est oxydé en acide phosphogluconique, grâce à un système enzymatique, comprenant en particulier une glucose-6-Phosphate deshydrogénase capable de transférer spécifiquement les hydrogènes sur le T.P.N. (triphosphopyridine-nucléotide) pour former le T.P.N. H_2.
- L'acide phospho-6-gluconique peut, lui aussi, être oxydé par un autre système enzymatique des tissus animaux qui transfère deux hydrogènes du carbone 3 sur le T.P.N. Simultanément, un radical carboxyle se détache et ainsi est formé un cétopentose : le Ribulose - 5 - Phosphate;

$$\text{Ac. phospho-6-gluconique} \xrightarrow{\text{TPN}\quad\text{TPN } H_2} CO_2 + \text{Ribulose-5-Phosphate}$$

- Ce Ribulose-5-Phosphate peut, grâce à une isomérase, ou à une épimérase, être transformé soit en Ribose-5-Phosphate, soit en xylulose-6-Phosphate.
- Les oses ainsi obtenus subissent alors une série de réactions (transaldolisation, transcétolisation) qui aboutissent au fructose-6-Phosphate.
- Le Fructose-6-Phosphate est en équilibre avec le glucose-6-Phosphate et le cycle est ainsi fermé.

Le principal intérêt de cette voie oxydative directe du Glucose-6-Phosphate réside en ce qu'elle est génératrice de T.P.N. H_2. En effet, on connaît peu d'autres réactions biologiques susceptibles de réduire le triphosphopyridine-nucléotide. Or, le T.P.N. H_2 est une coenzyme spécifique de plusieurs réactions importantes : synthèse de l'acide phosphopyruvique, biogénèse des acides gras, biogénèse des stérols, hydroxylations diverses. Il semble donc, que, contrairement à la

voie glycolytique principale, la voie des pentoses n'a pas pour effet de former des liaisons riches en énergie utilisable sous forme d'A.T.P., mais qu'elle soit surtout empruntée par le Glucose - 6 - Phosphate lorsque la cellule a besoin de T.P.N. H_2 pour ses synthèses.

3) Anabolisme du glucose .

En principe, la cellule animale trouve suffisamment de glucose dans son alimentation pour ne pas avoir à en synthétiser. Mais plusieurs circonstances peuvent l'y obliger : le jeûne glucidique, un catabolisme protéique excessif, ou plus simplement le travail musculaire générateur d'un excès d'acide lactique que la cellule hépatique utilise pour la régénération du glycogène.

Lorsque la biosynthèse du glucose se fait à partir d'éléments du métabolisme glucidique, on l'appelle glycogénèse. Lorsqu'elle utilise des constituants non glucidiques, on parle de néoglycogénèse. Dans tous les cas, la biogénèse du glucose dans la cellule animale se fait à partir de composés en C_3 et plus précisément à partir de l'acide pyruvique ou de ses précurseurs. Ce sont les seuls glycoformateurs.

a) Glycogénèse à partir de l'acide pyruvique

La phosphorylation de l'acide pyruvique est un phénomène complexe qui paraît comporter une carboxylation réductrice puis une oxydation pour donner l'acide phosphopyruvique. Le T.P.N. H_2 étant nécessaire à l'enzyme qui carboxyle l'acide pyruvique. A partir de l'acide phosphopyruvique, les réactions de la glycolyse sont reversibles.

b) La glycogénèse est possible à partir d'autres oses.

Tels le fructose,
le galactose

comme nous le verrons un peu plus tard avec l'étude du métabolisme de ces sucres.

4) Régulation du taux de la glycémie.

La glycémie de l'homme est une constante physiologique dont les variations au cours du nycthemère sont de faible amplitude. La constance de la glycémie résulte d'un équilibre entre apport et utilisation du glucose, équilibre contrôlé par un mécanisme régulateur à divers éléments, parmi lesquels figurent au premier rang les facteurs hépatiques et pancréatiques et secondairement les facteurs gastro-endocriniens dont les modalités d'action ne sont pas toujours très bien connues.

a) La glycémie : ses variations physiologiques.

Le glucose libre, sous forme de D-glucopyranose représente la presque totalité des glucides présents dans le sang.

Le taux de la glycémie est inférieur à un gramme par litre si l'on utilise les méthodes de dosage qui éliminent les corps réducteurs non glucidiques (exemple, méthode à la glucose-oxydase).

Les variations normales de la glycémie sont la conséquence :

- de l'apport du glucose par l'alimentation : le glucose ingéré passe temporairement dans la circulation générale, et l'on peut constater une élévation temporaire et modérée de la glycémie. C'est cette dynamique qu'étudie l'épreuve d'hyperglycémie provoquée au glucose, per os, ou

l'élévation glycémique ne dépasse pas 0,20 gr à 0,30 gr par litre et dont la durée est en moyenne de 2 à 3 heures.

- de l'utilisation du glucose par les tissus : le glucose est en effet le seul nutriment utilisé par la cellule cérébrale et celui utilisé de préférence par toutes les autres cellules de l'organisme qui le puisent dans le sang. Il en résulte un abaissement de la glycémie, variable avec l'activité des cellules.

Lors d'une surcharge en glucose, la disparition de ce sucre n'est pas seulement le fait de l'utilisation accrue mais aussi de la captation du glucose en excès par le foie (fonction glycogénique du foie) et aussi par les muscles, et peut-être également par le stockage passif dans les tissus lacunaires et interstitiels. Le glucose est en effet très diffusible et se met rapidement en équilibre avec le glucose des liquides remplissant les espaces interstitiels. L'importance du volume de ces liquides (environ 15 litres) atténue fortement les variations de la glycémie. En dehors des périodes de surcharge, la diminution lente de la glycémie est à tout instant compensée par la libération du glucose provenant de la glycogénolyse. C'est ce dont témoigne la différence des glycémies artérielle et veineuse ou Δ-glucose (qui normalement ne dépasse pas 5 à 10 mgr par litre). Certains centres de l'hypothalamus seraient sensibles à l'élargissement du Δ-glucose et réagiraient par une augmentation de l'appétit (théorie de "l'appestat" de l'école de BOSTON).

b) Le rôle du foie

Il est essentiel puisque c'est lui qui capte le glucose en excès dans le sang, le met en réserve sous forme de glycogène et le libère au fur et à mesure des besoins. Mais le foie est encore capable de synthétiser le glycogène en l'absence de glucides (et notemment dans les périodes de jeûne) à partir des acides aminés glycoformateurs, des produits provenant de l'hydrolyse des graisses (glycérol et acides gras) et enfin, rappelons-le, à partir de certains produits du métabolisme intermédiaire des glucides, tel l'acide lactique : c'est la néoglycogenèse. Fonction glycogénique du foie et néoglycogenèse ont été prouvées par l'expérience fameuse du "foie lavé" de Claude Bernard.

c) Les facteurs pancréatiques

- L'insuline :

Polypeptide de poids moléculaire 6.000, formé de deux chaines peptidiques A et B, reliées par un pont disulfure et contenant respectivement 21 et 30 acides aminés, l'insuline est sécrétée par les cellules β des ilots de Langerhans. Elle existe dans le plasma sous deux formes : une forme libre active et une forme combinée à une β globuline.

Quel est son rôle ?

L'insuline fait baisser la glycémie en stimulant les trois mécanismes d'utilisation du glucose circulant :

. l'oxydation en CO_2 et H_2O

. la transformation en glycogène

, la transformation en acides gras.

Ces actions ont été prouvées par l'étude du devenir du glucose marqué au C_{14}.

La sécrétion d'insuline est fonction de la glycémie comme l'ont montré par exemple, les expériences de greffe de pancréas chez des animaux préalablement dépancréatés : l'hyperglycémie est réduite, les dosages de l'insulinémie ont confirmé cette régulation.

- Le glucagon :

Polypeptide de poids moléculaire 3.500 sécrété par les cellules α des ilots de Langerhans, le glucagon favorise l'hyperglycémie par activation de la glycogénolyse hépatique. Il y a augmentation de la 3 - 5 - A M P substance qui favorise l'action d'un enzyme : la phospho-kinase, cette dernière activant la phosphorylase hépatique nécessaire à la libération du glucose - 1 - Phosphate. Cette sécrétion semble être aussi réglée par le niveau de la glycémie.

d) Rôle des glandes endocrines

- L'hormone somatotrope (S T H)

augmente la glycémie.

Son mode d'action est incertain (elle augmente la glycogénolyse hépatique et la néoglycogenèse, elle favoriserait aussi la sécrétion de glucagon).

- Les glucocorticoïdes

élèvent la glycémie, essentiellement en favorisant la néoglycogenèse à partir des protides.

- L'adrénaline

sécrétée par la médullosurrénale, augmente le taux de la glycémie en favorisant la glycogénolyse par un mécanisme voisin de celui de l'action du glucagon.

e) Le système nerveux et ses centres adrénalino-sécréteurs

La piqure du centre bulbaire (plancher du IVe ventricule) entraîne une stimulation du nerf splanchnique dont certaines fibres sont destinées à la médullosurrénale.

Il existe d'autres centres adrénalino-sécréteurs dans le diencéphale, et en particulier dans la région du tuber cinereum de l'hypothalamus (des lésions de ces centres entraînent une glycosurie).

f) Conclusion

Tels sont à l'état physiologique les mécanismes qui permettent à l'organisme de ramener la concentration du glucose dans le sang à son niveau normal.

Certains (tel le mécanisme neuro-hormonal) jouant en cas d'urgence. Les autres interviennent de façon permanente et plus souple. A cette conclusion, il convient cependant d'ajouter deux remarques :

. la première concerne l'auto-régulation chimique, qui au bout d'un temps suffisamment long, et du fait de la réversibilité des réactions chimiques aboutissant au stockage ou à la libération de glucose dans le sang, aurait pour action de maintenir seule une relative constance de la glycémie (cette autorégulation a été prouvée chez l'animal de Houssay dépancréaté, surrénalectomisé, hypophysectomisé, dont la

glycémie reste à peu près normale, à condition d'être placé dans les conditions basales de repos, de neutralité thermique, à l'abri de toute émotion et si on lui fournit une nourriture adéquate).

. la seconde concerne le rôle du rein qui est important si l'organisme est débordé par une arrivée soudaine de glucose. Celui-ci entièrement filtré par le glomérule est habituellement entièrement réabsorbé par le tubule (tube contourné distal).

Cependant, si la glycémie atteint un taux compris entre 1,60 et 1,80 gr. par litre (seuil rénal du glucose) le processus de réabsorbtion tubulaire est insuffisant et une partie du glucose passe dans l'urine. Si la glycémie continue à s'élever, il s'ensuit une élévation non proportionnelle de la glycosurie. Lorsque la glycémie atteint un taux aux environs de 3,30 gr. par litre, la capacité de réabsorbtion est saturée et tout le supplément de glucose filtré se retrouve dans l'urine.

5) Les principaux examens de laboratoire en vue de mettre en évidence les troubles de la régulation glycémique.

a) Les épreuves d'hyperglycémie provoquée

. par voie orale

. par voie intraveineuse

surtout intéressantes pour dépister les cas paradiabétiques.

. par administration d'hormone hyperglycémiante (adrénaline ou glucagon) qui étudie la glycogénolyse hépatique (existence d'un stock glycogénique hépatique, intégrité fonctionnelle de la chaîne enzymatique de glycogénolyse).

b) Les épreuves d'hypoglycémie provoquée

. L'hypoglycémie succédant à l'hyperglycémie provoquée permet de dépister un hyperinsulinisme réactionnel :

. à l'insuline (dangereuse) : une hypoglycémie très accentuée et (ou) persistante traduirait une insuffisance des mécanismes régulateurs hyperglycémiants : hypophysaire ou surrénalien.

. au tolbutamide (dont on connait la double action : libère l'insuline stockée dans le pancréas, transforme l'insuline circulante liée en insuline libre) L'hypoglycémie est plus importante chez un sujet porteur d'un adénome langhersonien que chez un sujet normal ou présentant une hypoglycémie fonctionnelle cryptogénétique chez l'adulte ; chez l'enfant, cette différence d'action est inconstante et même rare.

c) Épreuve à la leucine

Utilisable chez l'enfant pour tenter de classer les troubles hypoglycémiques. En effet, chez certains sujets, la leucine alimentaire provoque une chute de la glycémie par stimulation de la sécrétion insulinique. Si l'hypoglycémie est nette, les troubles hypoglycémiques sont rapportés à la leucine alimentaire, qu'il convient d'éliminer du régime.

d) Le dosage de l'insulinémie

. soit étude du plasma du sujet sur le métabolisme de l'épididyme ou du diaphragme de rat ;

. soit dosage immuno-radio-chimique, d'introduction récente, et beaucoup plus précis.

LES HYPOGLYCEMIES

Accident fréquent chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant, elles peuvent s'observer dans plusieurs maladies héréditaires du métabolisme

- les glycogénoses
- la galactosémie
- l'intolérance au fructose
- les troubles de la synthèse du cortisol
- le diabète rénal
- le déficit en glycogène-synthetase

Mais elles peuvent être idiopathiques. Ces hypoglycémies fonctionnelles, dont les formes récurrentes ont été individualisées par Mac Quarrie (1954) (idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants. American Journal Dis. Child 1954 - 87 - 399) sont les plus fréquentes.

On distingue trois types principaux :

- l'hypoglycémie par absence de réponse cortico et médullo surrénale
- l'hupoglycémie avec cétose
- l'hypoglycémie avec hypersensibilité à la leucine

Il en est d'autres variétés qui sont actuellement difficiles à classer (d'ailleurs cette classification n'est pas définitive, les perturbations enregistrées au cours de l'exploration de la glycorégulation étant variables et peut-être secondaires).

I. - L'HYPOGLYCEMIE FONCTIONNELLE PAR ABSENCE DE REPONSE CORTICO ET MEDULLO SURRENALE.

1) Etude clinique

Les crises débutent dans le premier mois de la vie et parfois dès la période néonatale, chez des enfants nés prématurément, avec un poids de naissance inférieur à 1,800 gr. Leur fréquence est variable. Elle se marque en général par des comas, et n'offre qu'une particularité du reste inconstante : l'absence de réaction adrénalinique à l'hypoglycémie. Elle ne s'accompagne pas de cétose. Enfin, elles peuvent s'associer à une cataracte, bilatérale en règle.

2) Etude biologique

- le cycle nycthéméral de la glycémie n'est pas modifié
- la réaction au jeûne prolongé, les épreuves à la leucine (150 mg. par kilo) et à la tolbutamide sont normales
- l'injection d'insuline (0,1 U. par kilo) provoque une chute profonde de la glycémie qui ne remonte pas à sa valeur initiale avant 3 à 5 heures.
- le taux du cortisol plasmatique n'augmente pas au cours de cette épreuve, contrairement à ce qui se passe chez les individus normaux.
- ce trouble peut être associé à un défaut d'élévation de l'excrétion urinaire des catécholamines, qui peut être également isolé.
- l'insulinémie n'est pas augmentée.

3) Evolution

En règle favorable sous l'effet du traitement. Les crises s'espacent progressivement pour disparaître chez le grand enfant. Cependant, de nombreux malades souffrent de séquelles motrices, aphasiques,

ataxiques, ainsi que de retards mentaux et de convulsions avec d'importantes anomalies à l'E.E.G. Mais il est difficile de dire si ces troubles nerveux sont la conséquence des comas hypoglycémiques ou s'ils sont secondaires à l'anoxie cérébrale favorisée par la prématurité.

4) Pathogénie

L'hypoglycémie par absence de réponse cortico et médullo surrénale peut être la conséquence d'un trouble du système hypothalamique de "perception" de l'hypoglycémie. En effet, le taux des 17 - OH - stéroïdes s'élève normalement après injection de corticotrophine (A C T H), l'épreuve à la méthopyrone donne une réponse normale et l'injection d'une substance pyrogène provoque une hyperglycémie. Cette anomalie de "perception" pourrait dépendre, soit d'une immaturité, soit de lésions post-anoxiques chez des enfants nés avec un poids très faible.

5) Traitement

Le traitement symptomatique consiste en l'administration orale ou I.V. de sucre (aliments ou boissons sucrés ; sérum glucosé).

Un traitement de fond peut être tenté dans un premier temps par l'administration d'éphédrine (10 mg. par 24 h.).

Si cette tentative échoue, il faut recourir à une thérapeutique par l'A C T H ou la prednisone. Le traitement (A C T H ou cortisone) doit être poursuivi durant 3 à 4 mois, son efficacité étant jugée surtout sur la disparition des accidents cliniques et éventuellement sur les résultats de l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline. Une rechute clinique, après arrêt de la corticothérapie nécessite une reprise du traitement.

La poursuite du traitement ne doit pas être trop longue en raison des risques d'une corticothérapie au long cours.

II. - L'HYPOGLYCEMIE AVEC CETOSE.

Ce type d'hypoglycémie a été décrit par Ross et Josephs qui ont insisté les premiers sur l'association d'une hypoglycémie, d'une cétonurie, et de convulsion.

1) Etude clinique et évolution

Les accès d'hypoglycémie offrent plusieurs caractères particuliers. Ils débutent habituellement après l'âge de 18 mois, chez des enfants souvent de petit poids de naissance pour leur âge gestationnel, et qui se sont développés de façon satisfaisante jusque-là. Ils sont plus ou moins éloignés les uns des autres et sont toujours déclenchés par un jeûne excessif (refus d'alimentation, vomissements), leur fréquence diminue avec l'âge et ils ont tendance à disparaître spontanément ; enfin, ils répondent, en moins d'une heure, à l'administration de glucose et sont en général prévenus par la suppression de tout jeûne glucidique de plus de 6 - 8 h. Il n'existe le plus souvent aucun autre trouble. Notons toutefois que la taille, et surtout le poids des malades so nt parfois inférieurs à la normale. On a rapporté une observation associée à un nanisme de type Russel.

2) Etude biologique

Entre les crises les taux de la glycémie, des acides gras libres et de l'insuline sont normaux. Il n'y a pas de cétose. On ne constate pas de sensibilité excessive à la leucine, ni d'hypersensibilité

à l'insuline. L'activité somatotrophique plasmatique s'élève normalement au cours de cette dernière épreuve.

Sous l'influence d'un jeûne de 24 h ou si les enfants sont soumis à un régime alimentaire hypocalorique et riche en lipides (régime cétogène), on note une montée très rapide du taux des acides gras libres qui atteint 3 ou 4 fois les valeurs normales (normale : 0,3 à 0,6 mEq/l), une cétose et une baisse progressive de la glycémie qui tombe en règle en dessous de 0,30 g/l. La cétonurie précède toujours de plusieurs heures au moins l'apparition des signes cliniques. L'administration de fructose, et surtout de glucose supprime en 1 ou 2 heures toutes ces anomalies. Le glucagon, qui est efficace (élévation de la glycémie) lorsque l'enfant suit un régime normal est sans effet au cours des crises. L'administration de cortisone les prévient.

3) Pathogénie

Le fait majeur est l'extrême rapidité avec laquelle le stock de glycogène hépatique disparait, et l'importance, sous l'effet du jeûne, de la mobilisation des acides gras, et de la cétose, faits qui n'ont cependant pas reçu d'explication suffisante. Le taux d'insuline en période d'hypoglycémie est toujours très bas.

4) Etude génétique

L'hypoglycémie fonctionnelle avec cétose n'est pas familiale.

5) Traitement

Le traitement symptomatique n'offre pas de particularité ; rappelons toutefois que le glucagon reste inopérant en crise hypoglycémique.

Le traitement préventif consiste à ne pas laisser les enfants à jeûn plus de 8 heures, et à prescrire un régime riche en glucides, en protides, mais n'apportant pas plus de 1,5 g/Kg/24 h de lipides. Les corps cétoniques doivent être recherchés dans les urines chaque fois que l'enfant paraît fatigué ou malade, et dans les cas sérieux par système, 3 fois par jour, comme chez l'enfant diabétique. Toute cétonurie doit conduire à donner du glucose en supplément et impose une surveillance des urines plusieurs fois par jour jusqu'à régression de la cétonurie.

III. - LES HYPOGLYCEMIES AVEC HYPERSENSIBILITE A LA LEUCINE

En 1956 Cochrane et Coll. ont rapporté une observation familiale d'hypoglycémie fonctionnelle induite par l'administration de leucine. Depuis de nombreuses observations sont venues compléter la connaissance de cette variété

1) Etude clinique

Le début des accidents (lipothymies, comas, convulsions) est souvent très précoce. Ils se voient quelques fois dès les premières semaines de la vie. Ces crises sont souvent post-prandiales, surtout si les repas sont riches en protéines, et pauvres en glucose. La survenue d'une hypoglycémie à jeûn est possible mais souvent asymptomatique.

2) Etude biologique

La glycémie à jeûn est normale ou basse ; quelquefois elle est inférieure à 0,30 g/l. Le taux des acides gras libres n'est pas augmenté. Il n'y a pas de cétose, et le jeûne prolongé ou le régime cétogène n'aggravent pas l'hypoglycémie, qui est corrigée facilement par une injection de glucagon. Les réactions cortico-surrénales, medullo-surrénales et somatotrophiques à l'hypoglycémie post-insulinique sont normales. La sensibilité à la leucine est démontrée lorsque l'épreuve de charge à cet acide aminé (0,15 g/Kg) détermine une chute précoce et franche de la glycémie, égale environ à 50 % de la valeur initiale, alors que, chez les sujets normaux soumis à la même épreuve, la glycémie baisse peu (moins de 10 %) et remonte très vite. Dans les cas les plus graves ou l'hypoglycémie est presque permanente, la chute de la glycémie est proportionnellement moins importante, mais l'ingestion de leucine déclenche des accidents cliniques. Cette épreuve peut donner des résultats intermédiaires d'interprétation difficile. Lamy, Royer et Coll. ont en général retrouvé une hypoglycémie franche induite par le tolbutamide, en cas d'hypersenbilité à la leucine. D'autres auteurs ont toutefois fait des constatations différentes.

3) Evolution

L'évolution était différente d'un cas à l'autre. Tantôt il s'agissait de formes gravissimes avec des crises subintrantes, et qui se compliquaient très vite d'une atteinte nerveuse sévère pouvant aller jusqu'à un état de décérébration. Dans d'autres cas, les crises étaient

peu fréquentes, facilement contrôlées par le traitement diététique et tendant à s'espacer puis à disparaître après quelques années.

En fait, ce type d'hypoglycémie posait des problèmes thérapeutiques difficiles. La fréquence des troubles caractériels et des retards de développement était en effet élevée. Mais le traitement par le Diazoxide qui permet actuellement une disparition de l'hypoglycémie après charge en leucine, a transformé l'évolution de cette affection.

4) Etude anatomique.

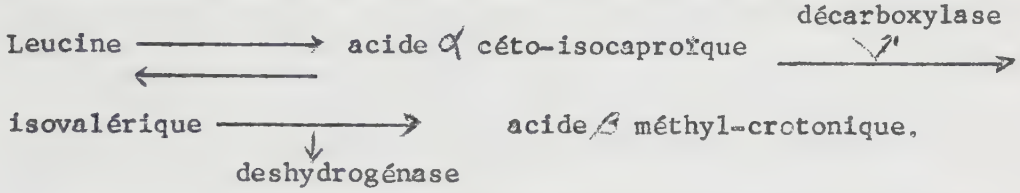
Certains pancréas ont été considérés comme normaux. D'autres montrent des anomalies de nombre ou de caractère (dégranulation) des cellules β des îlôts de LANGHERANS. Ces divergences tiennent en partie du fait que des entités différentes ont peut-être été regroupées par le passé de façon un peu artificielle dans ce chapitre et aussi aux difficultés techniques de ces examens. Une des observations de LAMY, ROYER et Coll. est intéressante à ce point de vue : le pancréas a d'abord été trouvé normal sur un prélèvement biopsique. Ultérieurement, a été notée une hyperplasie β langheransienne sur une pièce de pancréatectomie partielle.

5) Pathogénie.

La sensibilité anormale à la leucine n'est pas caractéristique d'une variété d'hypoglycémie fonctionnelle. D'une part, il a été démontré par FLANAGAN que les sujets atteints d'hypoglycémie par adénome pancréatique peuvent présenter une hypersensibilité à la leucine qui s'associe à une réaction hypoglycémique grave à la tolbutamide. Il a pu être vérifié que l'adénomectomie ramène à la normale en quelques jours les épreuves à la leucine et à la tolbutamide. D'autre part, FAJANS a montré que l'on peut

induire chez l'homme normal une hypersensibilité à la leucine en administrant de la Chlorpropamide. Ce fait a été contrôlé chez l'enfant par LOEB et reproduit expérimentalement chez le chien par LUCAS et REAVEN. Cet effet des dérivés de la sulfonylurée est constant.

L'action hypoglycémiante de la leucine n'est pas due à l'accumulation de ses métabolites : l'acide α céto-isocaproïque ou l'acide isovalérique, par suite d'un bloc portant sur sa dégradation :



Le rôle de l'acide isolavérique a été soupçonné par COCHRANE, mais les études ultérieures permirent de conclure qu'il n'avait pas d'action hypoglycémiante. L'acide α céto-isocaproïque a, en revanche, une action indiscutable sur la glycémie, mais cet effet peut être imputé à sa transformation en leucine (du fait de la reversibilité de la réaction) comme le confirme l'étude des corrélations entre le taux plasmatique de la leucine et la chute de la glycémie.

La leucine agit par libération d'insuline endogène. Cela a été démontré par GRUMBACH, KAPLAN et HALMY qui ont noté une ascension franche et rapide de l'insulinémie au cours de l'épreuve à la leucine. Ce fait a été retrouvé chez des sujets atteints d'hypoglycémie spontanée ou porteurs d'adénomes pancréatiques, et dans les hypersensibilités à la leucine, induites par la Chlorpropamide. Cette action est fonction de l'aptitude du pancréas à augmenter sa production d'insuline. Contrairement à ce qui a été observé chez le chien, elle ne s'observe pas chez des sujets normaux préparés par des injections répétées d'insuline. Ce qui

suggère que la leucine agit, chez l'homme, uniquement par l'intermédiaire de l'insuline endogène.

Le mécanisme de cette action n'est pas encore précisé. Il paraît différent de celui que mettent en jeu la tolbutamide et les dérivés de la sulfonylurée qui stimulent directement la production d'insuline. L'hypothèse d'une potentialisation de l'activité insulinique quand celle-ci est présente en excès a été avancée, mais elle est contredite par les études faites in vitro sur la consommation du glucose par le diaphragme de rat, et in vivo sur l'effet hypoglycémiant des injections d'insuline. L'hypothèse d'une action directe de la leucine sur la libération hépatique du glucose a aussi été proposée ; la réduction du débit hépatique du glucose témoigne toutefois plus probablement d'un effet insulinique. L'augmentation de l'utilisation périphérique du glucose en resterait la conséquence essentielle si l'on en juge d'après la diminution du taux des acides gras libres plasmatiques, et la baisse de la phosphatémie et de la kaliémie. En définitive, la sensibilité à la leucine ne définit pas un bloc métabolique précis. Elle témoigne seulement d'un hyperinsulinisme dont elle n'est peut-être pas la cause, mais seulement l'agent révélateur.

6) Etude génétique.

La plupart des cas d'hypoglycémie fonctionnelle leucinosensible de l'enfant sont sporadiques et l'épreuve à la leucine donne une réponse normale chez leurs ascendants et leurs germains. Toutefois, dans quelques familles, l'atteinte de plusieurs germains a été rapportée. Ces observations familiales évoquent l'intervention de facteurs héréditaires sans qu'un mode précis apparaisse, ce qui ne paraît guère surprenant en raison des incertitudes pathogéniques et du caractère hétérogène

de ce groupe. L'hypothèse d'une action multifactorielle mériterait d'être étudiée.

7) Traitement.

La première mesure à instituer est un régime pauvre en leucine. Cet acide aminé représente environ 10 % de toutes les protéines et il est très difficile de réduire l'apport en leucine sans réduire l'apport protéique, à moins d'avoir recours à un régime artificiel. La quantité maximale de leucine tolérable à chaque repas est déterminée par l'étude des courbes de glycémie au cours des épreuves de surcharge. En outre, par mesure de sécurité, on convient de donner un supplément de sucre (5 à 10 g), 20 à 30 minutes après chaque repas pour prévenir l'effet de la leucine. Les résultats de cette thérapeutique sont suffisants dans un certain nombre de cas. Dans d'autres où la leucine-sensibilité est extrême, il faut avoir recours à d'autres méthodes, sous peine de voir s'installer une dénutrition protéique.

La Diazoxide peut être essayée. Il s'agit d'une benzothiazide non diurétique, possédant une activité hyperglycémiante liée en partie à une action sur les catécholamines qui favorisent la glycogénolyse, et surtout à un blocage de la sécrétion d'insuline. Son efficacité est nette surtout dans les hypoglycémies avec hyperinsulinisme, mais parfois dans d'autres types d'hypoglycémies. Elle risque de provoquer une hyperglycémie, une rétention hydrosodée et une hyper-uricémie modérée ; un hirsutisme apparaît constamment à la dose thérapeutique maximale.

L'exploration chirurgicale est indiquée sans trop attendre chaque fois que la glycémie à jeun est très basse, que des accidents graves sont fréquents et que l'épreuve à la tolbutamide est très perturbée. Elle est le dernier recours si le régime pauvre en leucine et si la Diazoxide donnent des résultats insuffisants. Elle permet de s'assurer, avec les réserves que cette affirmation doit comporter, de l'absence d'un adénome pancréatique qu'il faudrait extirper, ou de procéder à une pancréatectomie de réduction (4/5) qui améliore la tolérance à la leucine.

IV. - LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES.

Elles sont inclassables et par ailleurs non exceptionnelles ; certaines sont attribuées à un déficit en Glucagon (absence de cellule alpha), ou s'associent à des particularités cliniques (viscéro-mégalie, macro-glossie, par exemple).

O B S E R V A T I O N S

OBSERVATION 1

Véronique A..., née le 10 Mars 1958, par césarienne au 8ème mois. Il s'agissait de la 4ème grossesse. Deux des grossesses précédentes s'étaient terminées par un avortement spontané (incompatibilité Rh). Le poids de naissance était de 3,300 kg, et des signes neurologiques alarmants ont été notés dans les trois premiers mois (ictère par incompatibilité Rh, nécessitant trois exsanguino-transfusions, nombreux accès de cyanose, hypotonie, areflexie, difficultés d'alimentation ; troubles secondairement régressifs).

A l'âge de 9 mois, est constatée une cataracte de l'oeil droit.

A l'âge de 2 ans 1/2, au réveil, hypotonie extrême cédant à l'administration de boissons sucrées.

En Mars 1961, l'enfant, âgée de 3 ans, fait un coma avec une glycémie à 0,12 g/l. Par la suite, elle fera quelques accidents mineurs. Hospitalisée aux Enfants-Malades (service du Professeur ROYER) en juillet 1964. Le poids et la taille sont normaux.

L'examen ophtalmologique montre :

- des globes de taille et de tonus normaux ;
- une cataracte zonulaire bilatérale ;
- le fond d'oeil n'est pas visible ;
- l'acuité est très faible.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée au glucose et au glucagon sont normales. Les épreuves au tolbutamide et à la leucine

n'entraînent pas de chute appréciable de la glycémie. Par contre, l'épreuve à l'insuline est pathologique, devant être interrompue à la 60e minute à la suite d'un malaise (glycémie : 0,20 g/l). Il n'y a pas d'ascension du taux des 17-OH plasmatiques au cours de l'épreuve.

L'enfant reçoit un traitement par Ephédrine. Aucun nouveau malaise n'est noté jusqu'en Mai 1966, date à laquelle on refait une épreuve à l'insuline qui entraîne de nouveau une chute de la glycémie à 0,06 g/l au bout d'une heure avec coma. Aucun malaise nouveau n'est survenu depuis 1966.

Au point de vue oculaire, l'enfant a été opérée dans le service du Docteur MORAX :

- en 1962 : discision de la cataracte gauche ;
- en 1964 : section de la membranule gauche.

Le 10 Juin 1971, l'acuité de l'oeil gauche n'était toujours réduite qu'à la perception lumineuse et l'oeil avait tendance à être divergent. A droite, où la cataracte zonulaire, partielle, n'avait pas été opérée, l'acuité était de 3 à 4/10e.

OBSERVATION 2

Philippe L..., né le 4 Avril 1957. Prématuré né au 8ème mois. Poids de naissance : 1,600 kg. A tenu assis à 10 mois ; a marché à 18 mois.

A l'âge de 4 ans, hospitalisé à Dieppe pour un coma matinal. On note une cataracte bilatérale. Six mois plus tard, nouveau coma matinal. En Avril 1963, une crise convulsive nocturne, suivie d'un coma persistant entraîne une hospitalisation à Evreux. La glycémie est à 0,40 g/l. En septembre 1963, à six heures du matin : crise convulsive arrêtée par une injection de sérum glucosé hypertonique.

Le 13 Septembre 1963, l'enfant entre dans le service du Professeur ROYER. Il s'agit d'un garçon de six ans, mesurant 114 cm, pesant 17,700 kg (chiffres normaux pour l'âge).

L'examen oculaire révèle :

- un strabisme convergent (oeil gauche en adduction) ;
- une cataracte zonulaire bilatérale sans cavalier ;
- l'acuité visuelle à droite comme à gauche est réduite à la vision des doigts à un mètre ;
- les fonds d'yeux ne sont pas visibles;
- l'électro-encéphalogramme est normal.

L'étude de la glycémie lors du jeûne, de l'hyperglycémie provoquée, des épreuves à la leucine et au tolbutamide, donnent des résultats dans les limites de la normale. Par contre, l'injection d'insuline entraîne une chute rapide et importante de la glycémie avec convulsion et coma. Au cours de cette épreuve, la montée des 17-OH plasmatiques est satisfaisante.

L'enfant sort en Octobre 1963 avec un traitement d'Ephédrine relayé en 1964 par la corticothérapie. Sous cette thérapeutique, les crises deviennent assez fréquentes, sans horaire précis, d'où arrêt et remplacement par le Bellergal au bout de six mois.

En Octobre 1965, l'électro-encéphalogramme est très perturbé avec pointes-ondes généralisées. Un traitement anti-comitial est mis en oeuvre.

En Décembre 1966 : nouvelle hospitalisation. Lors de celle-ci, les épreuves explorant la régulation glycémique se sont avérées normales (en particulier, l'hypersensibilité à l'insuline n'est pas retrouvée). Par contre, des crises convulsives sont notées sans anomalie de la glycémie. Le problème est donc devenu celui d'une comitialité.

Au point de vue oculaire, l'enfant a été opéré de son oeil droit, le 6 Octobre 1965 (discision à l'aiguille). Deux nouvelles discisions des masses ont été refaites en Février et Mars 1966; En Octobre 1966, c'est la cataracte de l'oeil gauche qui est à son tour discisée. Le 9 Juillet 1967, l'acuité visuelle à droite était de 5/10e ; à gauche, elle est réduite à une perception lumineuse.

Une nouvelle intervention sur l'oeil gauche, faite en Novembre 1967, n'apporta pas d'amélioration importante.

L'enfant n'a pas été revu depuis Mars 1968.

OBSERVATION 3

Yves T..., né le 1er Décembre 1965, sixième enfant né à terme. Poids de naissance : 2,700 kg. Le premier cri, immédiat, a été suivi d'un accès de cyanose durant 4 à 5 minutes. L'enfant a tenu assis à 1 an et a marché à 22 mois.

En Août 1967, à l'âge de 20 mois, sont survenues plusieurs crises convulsives, entrecoupées de comas. La glycémie n'a pas été dosée lors de ces accidents. L'enfant a été hospitalisé au Mans, où l'on a noté retard psychomoteur et cataracte bilatérale.

En Décembre 1967 : malaise avec pâleur au réveil, conduisant rapidement au coma. La glycémie est à 0,25 g/l. Un épisode identique surviendra en Janvier 1968. L'enfant entre alors dans le service du Professeur ROYER. Il a deux ans, pèse 10,300 kg pour 83 cm.

L'examen ophtalmologique révèle :

- des globes d'aspect normal ;
- pas de nystagmus ;
- pas de signe digito-oculaire ;
- une cornée et une chambre antérieure normales ;
- le fond d'oeil périphérique est normal, le centre est évidemment mal vu ;
- l'électro-encéphalogramme ne montre pas d'anomalie de type comitial.

L'épreuve de jeûne donne des chiffres variant entre 0,56 et 0,37. L'épreuve à la leucine n'entraîne pas de variation de la glycémie. Par contre, il existe une sensibilité pathologique à la Tolbutamide (chute de la glycémie de 0,56 à 0,18 g/l en 20 minutes avec malaise),

et à l'insuline (chute de 0,53 à 0,18 g/l en 30 minutes avec malaise). Au cours de cette épreuve, le cortisol plasmatique monte de 21 à 48 µg/100 ml. Au cours de l'épreuve au Tolbutamide, il n'y a pas d'élévation significative du taux de la S.T.H. plasmatique qui passe de 2,5 à 3 nano g/ml. Au cours de cette même épreuve, le taux d'insulinémie s'élève de 6 à 13 µ g/ml.

L'épreuve au glucagon donne une bonne flèche d'hyperglycémie, avec chute post-stimulative de la glycémie (0,18 g/l à la troisième heure) et malaise.

Le régime hypocalorique cétogène entraîne une baisse de la glycémie de 0,56 à 0,37 g/l. Les variations des NEFA et de l'acide lactique au cours de cette épreuve sont dans les limites de la normale.

L'enfant est alors traité par le Diazoxide à la dose de 5 mg/kg, qui n'entraîne pas d'amélioration de l'épreuve du jeûne. Une épreuve à l'insuline est faite sous traitement. Elle entraîne une chute de la glycémie de 0,75 à 0,18 g/l en 30 minutes avec une bonne remontée ultérieure.

L'enfant quitte alors le service avec un traitement de Diazoxide (10 mg/kg/jour) dose qui entraîne une normalisation de l'épreuve du jeûne.

En Août 1968, survient cependant une nouvelle crise matinale sous Diazoxide, avec cétonurie.

En Juillet 1969, l'enfant a été réhospitalisé au Mans pour un nouvel accès convulsif. La glycémie trouvée n'a que peu de valeur, plusieurs injections de sérum glucosé ayant été pratiquées par le médecin traitant (2,69 g/l).

Au point de vue oculaire, la cataracte droite a été discisée à l'aiguille en Mars 1968.

Malheureusement, l'enfant n'a pas été revu aux Enfants-Malades depuis Mai 1968.

OBSERVATION 4

Christine Ch...,née le 20-2-1960. Prématurée, née à 8 mois avec un poids de 1,300 Kg. Il n'y a pas eu d'accidents néo-nataux.

En Janvier 1963, l'enfant, alors âgée de 3 ans, présente à 5 H du matin une agitation avec pâleur, puis torpeur, nécessitant une hospitalisation. La glycémie est à 0,50 g/l et les troubles régressent par injection de sérum glucosé.

En Février 1963 un nouvel épisode comateux survient. La glycémie est à 0,45 g/l. L'enfant est alors traitée par 10 mg de cortisone par jour. En Juin et en Août 1963 deux nouveaux épisodes de coma hypoglycémique surviennent sous corticothérapie.

Hospitalisée aux Enfants Malades en Août 1963. Il existe un retard statuto-pondéral.

Les épreuves explorant la régulation glycémique ne montrent pas d'anomalie notable. Lors de l'épreuve à l'insuline, on note une discrète élévation des 17-OH plasmatiques.

Un traitement à l'éphédrine est alors prescrit.

La persistance des crises sous éphédrine fait reprendre la corticothérapie en Novembre 1964.

Une nouvelle épreuve à l'insuline, pratiquée lors d'une réhospitalisation en Novembre 1964, entraîne une chute de la glycémie de 0,94 à 0,31 g/l en 10 mn avec persistance d'un chiffre bas à la 3ème heure. Les 17-OH plasmatiques s'élèvent de 17 à 20 mg. au cours de l'épreuve.

En cours d'hospitalisation on demande un examen ophtalmologique dont voici les résultats :

- globes d'aspect normal
- acuité VOD = 0,3
- acuité VOG = 0,3

(les deux acuités n'étant pas améliorables)

- la motilité oculaire est normale
- l'examen biomicroscopique décèle une cataracte zonulaire bilatérale supérieure à 6 mm de diamètre, peu épaisse avec quelques cavaliers.
- les F.O. sont normaux
- le tonus est également normal.

L'enfant est alors traitée par ACTH retard et quitte le service.

Les malaises s'espacent, puis disparaissent à partir d'octobre 1965, et l'on arrête toute thérapeutique.

Christine a été opérée de sa cataracte droite le 11-I-1967 (discision à l'aiguille), de sa cataracte gauche le 28-VI-67. La famille de l'enfant s'étant installée en province, les membranules y ont été sectionnées et en Juin 1970 l'acuité était de 8/10e à chaque oeil avec correction.

OBSERVATION 5

Isabelle T..., née le 20 Août 1962. Premier enfant de parents bien portant non consanguin. Prématurée, née au 8ème mois. Poids de naissance 1,200 Kg. Cri immédiat. Cyanose brusque au 4ème jour, secondairement régressive puis ictère durant un mois. Croissance staturo-pondérale lente et développement psycho-moteur normal par la suite.

A deux ans, le lendemain d'une injection vaccinale, l'enfant à jeûn depuis douze heures fait plusieurs crises convulsives successsives suivies d'une période de somnolence.

A deux ans et huit mois, l'enfant fait à nouveau une crise convulsive matinale et est hospitalisée. La glycémie après douze heures de jeûne est alors variable entre 0,10 g/l et 0,40 g/l.

A trois ans, nouvelle crise convulsive le matin, après refus d'alimentation la veille. Des crises convulsives analogues, surviennent au cours des mois suivants ; l'enfant reprend conscience après administration de sucre. Elle est réhospitalisée à l'âge de trois ans et quatre mois pour examens complémentaires.

A l'examen, il existe un retard staturo-pondéral harmonieux.

L'examen oculaire montre :

- à gauche, l'existence d'une cataracte zonulaire assez opaque
- l'aspect morphologique du reste du globe, le tonus et le F.O. périphérique sont normaux
- à droite, seule existe une opalescence du noyau foetal.

L'acuité est de 2/10e non améliorable.

Le cycle glycémique est normal. L'épreuve d'hypoglycémie à la Tolbutamide entraîne une chute de la glycémie de 0,50 à 0,25 g/l en 30 mn,

avec remontée à 0,45 g/l à la 60ème minute. L'épreuve de surcharge en leucine entraîne une baisse progressive de la glycémie de 0,68 à 0,28 g/l en une heure sans malaise. Les épreuves de surcharge en fructose et en galactose sont normales. L'activité de la I-6 aldolase de la fructose-I-4-aldolase sériques, et de la galacto-transférase erythrocitaire est normale. L'E.E.G.est normal.

A l'âge de quatre ans, l'enfant fait à nouveau deux crises convulsives matinales à l'occasion d'un épisode infectieux fébrile, et est hospitalisée. Le cycle glycémique est normal, mais l'épreuve d'hypoglycémie à l'insuline entraine un coma hypoglycémique (glycémie inférieure à 0,05 g/l en 30 mn). L'épreuve de régime hypocalorique cétogène, entraîne à deux reprises l'apparition d'une cétonurie à la 8ème heure et un malaise hypoglycémique avec mouvements convulsifs et obnubilation à la 20ème heure et à la 24ème heure (glycémie à 0,20 g/l et à 0,18 g/l).

L'enfant est alors rendue à sa famille avec prescription d'un régime alimentaire calorriquement normal et également réparti sur les heures de veille, et d'une recherche quotidienne de la cétonurie. Un épisode de cétonurie avec troubles du comportement a régressé avec administration de boissons sucrées. L'enfant n'a pas fait à nouveau de malaise hypoglycémique.

Au point de vue oculaire Isabelle a été opérée de sa cataracse gauche en Mai 1967 (discision à l'aiguille) et sa membranule a été fendue un an après. En Mai 1969 l'acuité de l'oeil gauche était de 1/10e.

OBSERVATION 6

Blaise D..., né le 25 Mai 1961, prématuré à 8 mois. Poids de naissance. 1,300 Kg. Il n'y a pas eu de souffrance néo-natale mais au 8ème jour, sont survenus des troubles neurologiques étiquetés "réaction méningée". Le développement psycho-moteur a été normal.

A l'âge de six mois, l'enfant bénéficie d'un examen ophtalmologique sur demande des parents qui s'inquiétaient de sa mauvaise vision. Cet examen montre l'existence d'une cataracte droite.

Le début des troubles neurologiques remonte à Février 1964 : l'enfant alors âgé de 27 mois fait une perte de connaissance au réveil. L'E.E.G. fait à cette époque est normal.

En Février 1964 l'enfant est revu à la consultation d'ophtalmologie de l'Hôpital de Bicêtre où l'on note qu'il existe un nystagmus, une perception lumineuse, une cataracte nucléaire prédominant à droite. Le F.O. trop flou n'a pu être examiné.

Trois crises convulsives matinales vont se succéder jusqu'en Mars 1965 s'accompagnant à chaque fois d'une odeur acétonique de l'haleine signalée par les parents, et parfois de vomissements. En Mars 1965 après la troisième crise l'enfant est hospitalisé dans le service du Pr. BRISSAUD. La glycémie est à 0,30 g/l et il existe une cétonurie.

L'examen oculaire fait aux Enfants Malades révèle :

- des globes d'aspect normal
- l'existence de secousses nystagmiques
- une cornée et une chambre antérieure normales à droites comme à gauche

- l'existence d'une cataracte nucléaire très large et bilatérale
- le F.O. périphérique (assez bien examinable) est normal
- l'électro-rétinogramme est normal

Le cycle glycémique fait durant l'hospitalisation est normal. L'enfant est traité par l'éphédrine et une seule crise était survenue entre 1965 et 1969.

Au point de vue oculaire les opacités cristalliniennes en 5 ans se so nt complétées et obligent à intervenir. Le 14 OCTOBRE L970 l'enfant est opéré de son oeil gauche par le Dr. FONTAINE (discision à la double aiguille). Réhospitalisé en Avril 1971 Blaise subit une discision à droite cette fois-ci, toujours à la double aiguille. En Août 1971 l'acuité visuelle était à droite inférieure à 1/10e et à gauche de 1/10e

QUE CONCLURE DE L'ETUDE DE CES 6 OBSERVATIONS ?

Du rapprochement de ces six observations, un certain nombre de faits importants paraissent se dégager :

1) L'association cataracte hypoglycémie

L'association cataracte hypoglycémie, dans le cadre des hypoglycémies idiopathiques de l'enfant paraît relativement fréquente, puisque dans la statistique de Gabilan et Chaussain qui ont étudié biologiquement ces six cas, cette fréquence se situe à 20 %. Fréquence élevée qui paraît en contraste avec la rareté des faits similaires signalés par la littérature. Certes chez l'animal on a pu observer l'association cataracte hypoglycémie : ainsi CRISTINI en 1946 étudiant les hypoglycémies insuliniques graves chez le cobaye trouve des cataractes qui disparaissent dès que l'état général s'améliore à la suite d'une injection de glucose. Les mêmes faits ont été retrouvés par BIETTI et SILIPRANDI en 1951 au cours d'hypoglycémies par galégine (guanidine-iscamyline). Les observations humaines sont très rares. SCHIE et Coll. ne font mention que d'un seul cas d'association hypoglycémie cataracte. KNOLLOCH et Coll. n'en signalent qu'un cas sur dix malades. SAULS et ULSTROM, CORNBALTH et SCHWARTZ signalent cette association avec une fréquence de l'ordre de 13 %, dans le cas particulier de l'hypoglycémie avec cétose. Quant aux autres travaux sur l'hypoglycémie, ils ne font pas état d'une telle association.

2) Types des cataractes

Il s'agit de cataractes à début post-natal. Ce point peut être absolument affirmé pour 5 observations sur 6 concernant d'anciens prématurés, qui ont subi au cours de la première année des examens ophtalmologiques systématiques. Quant à la sixième, l'opacité lamellaire dépasse six mm de diamètre, critère que nous savons également être retenu pour la définition de la cataracte à début post-natal. Cinq fois sur six cette cataracte est zonulaire. Dans un seul cas il s'agit d'une cataracte nucléaire. Toutes les formes sont bilatérales : bilatéralité constatée d'emblée ou au bout de quelques mois d'évolution. Enfin la plupart de ces cas ont été justiciables d'une cure chirurgicale avec un résultat fonctionnel variable (acuité variant entre 8/10e et la perception lumineuse). Cependant seul le cristallin apparaît macroscopiquement lésé : les globes sont d'aspect normal, les F.O., quand ils ont pu être examinés, n'ont pas paru pathologiques, et l'électrorétinogramme, quand il a été fait, s'est révélé normal.

3) Rapport cataracte hypoglycémie

La date de la découverte de la cataracte dans l'évolution de l'hypoglycémie est variable. Elle suit en général les premières manifestations neurologiques révélatrices, mais peut-être parce que l'examen ophtalmologique est fait à cette occasion. L'étude de ces six observations fait cependant apparaître qu'elle peut les précéder de plusieurs mois (deux observations) ou n'être découverte qu'ultérieurement (une observation sur six).

De ces faits découlent deux conséquences importantes sur

le plan pratique :

- l'hypoglycémie idiopathique doit être évoquée et recherchée devant une cataracte post-natale de l'enfant, même en l'absence de toute manifestation neurologique concomitante.

- l'anomalie des cristallins doit être recherchée systématiquement lors de l'étude d'une hypoglycémie idiopathique de l'enfant. Seul l'examen à la lampe à fente pouvant déceler des anomalies non encore décelables cliniquement.

L'association cataracte hypoglycémie s'observe électivement chez des enfants nés prématurés. Une seule observation sur six n'a pas respecté cette règle, et encore faut-il noter que dans ce cas le poids de naissance était relativement bas (2,700 kg). Ces faits ne sont d'ailleurs pas étonnants la grande fréquence des antécédents de prématurités dans les hypoglycémies idiopathiques de l'enfant étant bien connue. Pour l'ensemble des hypoglycémies idiopathiques explorées dans le service du Professeur ROYER aux Enfants Malades, cette fréqeunce se situe à 30 %.

Une nouvelle conséquence pratique se dégage de ces observations, c'est que l'association cataracte)hypoglycémie devra être recherchée tout spécialement chez les enfants présentant des antécédents de prématurité.

Quels sont les rapports entre l'existence d'une cataracte et le type de l'hypoglycémie idiopathique ?
Une première orientation est donnée par l'âge des manifestations neurologiques initiales de l'hypoglycémie : il est toujours relativement tardif, jamais dans la première année de la vie.

La seconde orientation provient de la constatation précédemment notée : l'association cataracte-hypoglycémie s'observe chez d'anciens prématurés.

Ces deux faits sont, en effet, en contradiction avec ce qui a été observé dans le cas d'hypoglycémies leucine-sensible, qui ont pu être étudié dans le service du Professeur ROYER ; et de fait aucun de nos enfants atteints de cataracte n'avait de sensibilité anormale à la leucine. Réciproquement il n'a jamais été trouvé d'anomalie du cristallin dans les cas d'hypoglycémies leucine-sensible qui ont été examinés à la consultation d'ophtalmologie des Enfants Malades, pas plus que nous n'en avons trouvé mention dans la littérature.

De ces faits se dégage une conclusion importante : l'association à une cataracte ne s'observe pas dans les hypoglycémies leucine-sensible, c'est-à-dire dans les cas où le mécanisme de l'hypoglycémie relève d'un hyperinsulinisme.

Dans ces conditions l'association cataracte-hypoglycémie s'observe dans deux groupes :

- tout d'abord dans l'hypoglycémie avec cétose. C'est dans ce cadre que rentrent les cas signalés par CORNBALTH et SCHWARTZ, par SAUL et ULSTROM. Une de nos observations appartient certainement à ce groupe puisque présentant les critères définissant l'hypoglycémie avec cétose : crises matinales avec cétonurie et sensibilité aux régimes hypocaloriques cétogènes (observation 5). Deux autres observations en font également vraisemblablement partie : crises matinales avec cétonurie, hypo-

glycémie à 0,37 g/l au cours du régime hypocalorique cétogène (observation 3), crise matinale avec cétose (Observation 6).

Ensuite dans l'hypoglycémie par absence de réponse cortico-surrenalinienne. On entend par là les hypoglycémies avec hypersensibilité à l'insuline et où la chute de la glycémie lors de cette épreuve ne s'accompagne pas d'une montée significative du taux de cortisol plasmatique témoignant d'une absence de mise en route des mécanismes hyperglycémiants de la glycorégulation. C'est ce qui a été observé dans les observations 1 et 4. Enfin un cas (observation 2), bien que présentant une hypersensibilité à l'insuline n'entre pas de façon stricte dans la deuxième catégorie et ne peut être actuellement classé avec certitude.

Il ressort donc de l'étude de ces six observations que, dans le cadre actuel de nos critères de classification, l'association à une cataracte n'est pas l'apanage de la seule hypoglycémie avec cétose. Mais il faut noter que les trois dernières observations sont anciennes et qu'il n'a pas été effectué de régime hypocalorique cétogène.

4) Physiopathologie

Des cataractes sont observées chez d'anciens prématurés, sans manifestations hypoglycémiques patentes. Il s'agit d'opacités cristalliniennes nucléaires profondes, lamellaires, de survenue post-natale certaine, car notées secondairement au cours des examens ophtalmologiques de la première année (systématiques chez les prématurés), d'évolution rapide vers la cataracte totale, uni ou bilatérale. Bien que l'on soit tenté de les rapprocher de celles notées chez nos enfants hypoglycémiques, anciens prématurés,

il faut noter que leurs cataractes sont différentes, l'atteinte en effet est nucléaire profonde et non zonulaire comme dans cinq de nos cas. Dans un cas cependant (observation 2) la cataracte était nucléaire. La physiopathologie de ces cataractes du prématuré est actuellement imprécise. La recherche d'une anomalie de la régulation glycémique latente, peut être une voie d'abord intéressante de ce problème.

Les cataractes zonulaires à début post-natal comme nous les avons notées dans nos observations sont habituellement considérées comme "métaboliques". Le trouble métabolique recherché alors systématiquement est une hypoparathyroïdie. Il faut à ce sujet rappeler la coexistence possible d'une hypoglycémie et d'une hypocalcémie en période néo-natale. Mais nous n'avons aucune preuve, que dans les cas étudiés une hypoglycémie avec hypocalcémie ait pu coexister dans les premières semaines de la vie.

L'explication de la cataracte dans la galactosémie, et dans les déficits en galactokinase, met en cause comme nous le verrons le rôle toxique sur les fibres cristalliniennes de l'alcool du galactose : le galactitol. Mais cette théorie semble n'apporter aucun élément pour l'explication d'une cataracte associée à un état hypoglycémique.

Dans le diabète juvénile, une cataracte surtout capsulaire peut survenir rapidement. L'explication pathogénique la plus fréquemment retenue est que les cellules du cristallin dépendant uniquement du glucose pour leur métabolisme, et que la diminution du glucose intra-cellulaire aboutit à une souffrance cellulaire avec opacification cristallinienne.

C'est d'ailleurs à un mécanisme, probablement analogue, nous le verrons qu'est attribuée la survenue des cataractes dans les deux observations qui la décrivent au cours d'intolérance héréditaire au fructose et dans l'observation unique de glycogénose avec hypoglycémie chronique et cataracte (Professeur LESTRADET).

On peut d'ailleurs remarquer qu'il n'a pas été noté de cataracte dans les formes d'hypoglycémies avec hyperinsulinisme (leucine-sensible), mais dans les formes sans hyperinsulinisme où il peut effectivement exister une diminution chronique du glucose intra-cellulaire.

ERVATIONS	AGE DE LA DECOUVERTE DE L'HYPO-GLYCEMIE	AGE DE LA DECOUVERTE DE LA CATARACTE	PREMATURITE	CETONURIE EN CRISE	REPONSE CORTICO-SURRENALE (Cortisol)
Véronique	2 ans 1/2	9 mois	+	///////	0
Philippe	4 ans	4 ans	+	///////	+
Yves	1 an 1/2	1 an 1/2	Terme (PN = 2,7 kg)	+	///////
Christine	3 ans	4 ans1/2	+	///////	0
Isabelle	2 ans	3 ans	+	+	///////
Blaise	3 ans	6 mois	+	+	///////

/////) : ...

Recherche de cétonurie
ou dosage du cortisol plasmatique non pratiqués

METABOLISME DU FRUCTOSE

Le fructose est photosynthétisé par les plantes et il constitue une source importante d'hydrates de carbone dans le régime de l'homme.

Le métabolisme du fructose est schématiquement le suivant :

- le sucre est d'abord phosphorylé par la fructokinase du foie, du rein et l'intestion grêle, en fructose-1-phosphate.
- ensuite, le fructose-1-phosphate est scindé grâce à une aldolase en deux trioses, dont l'un, le dihydroxyacétonephosphate est un produit normal de la glycolyse. L'autre triose, le glycéraldehyde, peut être phosphorylé par la-trickinase, ou oxydé en acide glycérique et ensuite phosphorylé. La réduction du glycéraldéhyde en glycérol ne semble pas jouer un rôle important.
- ces réactions ne se produisent que dans les tissus hépatique, rénal et intestinal qui sont seuls à posséder l'équipement enzymatique nécessaire.

Mais, d'autres tissus, comme le tissu adipeux, prennent également part au métabolisme du fructose.

L'affinité de l'héxokinase pour le fructose est au minimum 10 fois plus faible que pour le glucose. C'est pour cette raison que les cellules qui contiennent du glucose libre, tels les erythrocytes et les leucocytes n'utilisent presque pas de fructose en présence de glucose. Dans le cas du cerveau, l'utilisation du fructose est nulle parce que le fructose n'est pas transporté dans le liquide interstitiel cérébral.

Dans des conditions physiologiques, le muscle et le tissu adipeux ne contiennent pas de glucose libre à l'intérieur des cellules, ainsi le fructose transporté dans la cellule peut être phosphorylé par l'héxokinase. La vitesse d'utilisation du fructose dépend alors entièrement du transport, qui est peu important dans le muscle, mais très rapide dans le tissu adipeux. La captation du fructose par le tissu adipeux est indépendante du transport du glucose.

Chez les sujets atteints de fructosurie essentielle, ou d'intolérance héréditaire au fructose chez lesquels le métabolisme spécifique du fructose dans le foie est bloqué, 20 % d'une dose de fructose sont cependant assimilés et le rôle du tissu adipeux semble être primordial dans ce fait.

La résorption du fructose par l'intestin grêle peut se produire à une vitesse équivalent à environ 40 % de celle du glucose et semble suivre les lois de la diffusion. La réabsorption rénale du fructose n'est pas complète au-dessus d'un taux sanguin de 10 à 20 mg %.

L'INTOLERANCE HEREDITAIRE AU FRUCTOSE

L'intolérance héréditaire au fructose a été décrite pour la première fois en 1956 dans le "Lancet" par CHAMBERS et PRATT. Depuis, les observations se sont multipliées.

1) Etude clinique.

Elle frappe sans prédominance particulière les garçons et les filles. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent à un âge variable, en règle générale avant l'âge d'un an, parfois même dès les premières semaines ou dès les premiers jours de la vie. Dans d'autres cas, c'est seulement au moment du sevrage qu'ils se manifestent et la maladie peut être prise pour une intolérance au lait de vache.

Les troubles digestifs sont au premier plan : il s'agit surtout de perte de l'appétit, de nausées, de vomissements, qui sont provoqués par les aliments contenant du fructose et qui disparaissent avec la suppression de ce sucre de l'alimentation. La diarrhée est tout à fait inhabituelle.

A ces troubles s'ajoutent fréquemment des accès d'hypoglycémie. Leur intensité est variable. Ils sont surtout fréquents et graves chez les enfants très jeunes. Ces accès se traduisent par la pâleur, des sueurs, des vomissements, voire par des troubles de la conscience qui peuvent aller jusqu'au coma. On note enfin un retard pondéro-statural qui s'exagère progressivement.

premier [illegible] 1956

observation [illegible]

[illegible]

fille, [illegible]

blo, [illegible]

semaine [illegible]

seulement [illegible]

être prêt pour [illegible]

tout de [illegible]

quda par [illegible]

supprimer [illegible]

inhabituelle.

mio. Leur [illegible]

chez les enfants [illegible]

jouets. des voulu [illegible]

vient alle- jusqu'[illegible]

le règne progr

A l'examen, le foie est augmenté de volume. Sa consistance est variable. La splenomégalie est plus rare. Dans quelques cas, on a signalé une circulation collatérale, une ascite, un ictère, une anémie hémolytique. Le développement intellectuel est en règle normal, mais il peut être retardé. La dentition est normale.

Quant aux yeux, la plupart des auteurs n'ont décelé aucune anomalie. Cependant, en 1968, SITADEVI dans l'Indian Journal of Pediatry a signalé l'association d'un intolérance héréditaire du fructose et d'une cataracte, observation que nous reproduisons plus loin.

La maladie n'est pas toujours reconnue devant des manifestations sévères apparues chez le nourrisson. Elle peut être décelée chez des enfants plus grands ou même chez des adultes qui souffrent de troubles digestifs dès qu'ils ingèrent du fructose. Enfin, il est à noter que l'aîné atteint d'I.H.F. en souffre en général beaucoup plus que les enfants suivants qui profitent de l'expérience de la mère avec son premier-né.

2) Evolution

Elle se fait suivant des modes divers. Elle se termine rarement par la mort en bas âge, soit du fait d'un accident hypoglycémique ou de la dénutrition, soit en raison du développement d'une cirrhose dont le diagnostic a été méconnu. En revanche, la suppression du fructose de l'alimentation entraîne la disparition des troubles. Les lésions hépatiques se réparent plus lentement. Le retard de croissance est progressivment rattrapé.

3) Etude biologique.

L'examen des urines révèle une fructosurie, une protéinurie et une hyperamino-acidurie. La fructosurie est découverte par les procédés habituels. Le fructose est identifié par l'étude chromatographique. La protéinurie et l'hyperamino-acidurie sont comparables par leur circonstance d'apparition et leurs caractères à ceux qui sont observés dans la galactosémie. La globulinurie est prédominante, ce qui fait penser à une origine tubulaire. Quant à l'amino-acidurie, elle serait la suite de l'hyperamino-acidémie due à l'hépatopathie, et aussi un dérèglement de la fonction tubulaire par l'accumulation de fructose-1-phosphate. Cette lésion tubulaire est entièrement réversible.

Aucune anomalie particulière du sang n'est constatée chez le sujet à jeûn. L'élimination de bromo-sulfone-phtaléine est retardée. Le taux des transaminases sériques est élevé, témoin de la souffrance hépatique.

Mais le diagnostic de l'I.H.F. se fonde sur l'épreuve de surcharge en fructose par voie intra-veineuse, qui a l'avantage sur l'application orale de ne pas causer de nausées ni de vomissements.

La dose de fructose est de 0,25 gr. par kilo de poids corporel pour les adultes et de 6 gr. par m2 chez les enfants. Cependant, si on a affaire à des nourrissons présentant une hépatomégalie prononcée et des perturbations importantes des fonctions hépatiques, il faut doubler, voire même tripler "la dose diagnostique" de fructose pour provoquer une réaction typique. Il semble que, vu la phosphorylation ralentie du fructose par le foie endommagé, davantage de fructose échappe

au foie pour être utilisé ailleurs (tissus adipeux). On prélève du sang et on suit la glycémie avec une méthode spécifique (glucose-oxydase) ainsi que le taux de phosphore inorganique dans le sang.

L'hypoglycémie atteint les valeurs les plus basses entre 40 et 90 minutes après injection de fructose, tandis que l'hypophosphatémie tend à se normaliser plus tôt. L'hypoglycémie résiste à l'injection de glucagon et d'adrénaline tandis que les symptômes d'hypoglycémie disparaissent tout de suite après injection de glucose. A la suite de ces épreuves diagnostiques avec ces faibles doses de fructose, la glycémie remonte spontanément entre 90 et 120 minutes. Des hypoglycémies graves et de longue durée ont été observées après des doses massives de fructose.

Enfin actuellement, l'activité de l'aldolase hépatique peut être mesurée sur prélèvement biopsique.

4) Etude anatomique

L'étude histologique du foie met en évidence les mêmes lésions que dans la galactosémie : altérations cellulaires (taille augmentée, cytoplasme parfois vacuolisé, noyaux irréguliers) et fibrose partant des espaces portes et se prolongeant à l'intérieur des lobules.

5) Pathogénie

L'intolérance héréditaire au fructose résulte d'un blocage de la transformation du fructose en glucose. La transformation du fructose-1-phosphate en trioses phosphates, et du glycéraldehyde-3-phosphate en fructose-1-6-disphosphate s'effectue sous la commande d'une même aldolase. Toutefois celle-ci n'est pas identique dans le foie et

dans le muscle. Les enzymes hépatiques et musculaires diffèrent par leurs propriétés immunologiques et leurs affinités catalytiques. L'aldolase hépatique est aussi active sur les deux substrats sauf dans le foie des prématurés où l'activité est plus forte sur le fructose-1-6diphosphate. L'aldolase est 30 à 40 fois plus active sur ce dernier composé que sur le fructose-1-phosphate. Un rapport intermédiaire est observé dans d'autres tissus (globules rouges, rate) ce qui suggère la présence d'un "mélange" des deux enzymes qui paraissent analogues par leur poids moléculaire, leur extrémité N terminale et leur contenu en tyrosine.

C'est l'aldolase hépatique dont l'activité est diminuée dans l'intolérance au fructose. Son déficit a été démontré par HERS et JOASSIN sur un fragment de foie recueilli par ponction biopsie. L'activité observée représente 25 % de la normale si le substrat utilisé est du fructose-1-6-disphosphate et 4 % de la normale avec du fructose1-phosphate. Le rapport de l'activité sur le fructose-1-6-disphosphate et de l'activité sur le fructose-1-phosphate est ainsi supérieur à 6 alors qu'il est normalement égal à 1. Une activité accrue de la glucose-6-phosphatase a également été retrouvée par HERS.

On attribue les lésions observées à l'accumulation du fructose-1-phosphate et à son action toxique sur les cellules. Ce métabolite inhiberait la fructokinase, ce qui rendrait compte de l'accumulation non seulement de fructose-1-phosphate, mais aussi de fructose dans le sang des malades.

L'un des problèmes les plus intéressants concerne le mécanisme de l'hypoglycémie. Elle n'est pas causée par une sécrétion d'insuline, mais serait d'origine hépatique. Il semblerait que la glycogénolyse soit boquée par manque de phosphore inorganique dans la cellule, et que peut-être l'impossibilité pour le foie de produire du glucose par les voies de la néo-glycogenèse serait dûe à un manque d'ATP qui serait utilisé pour la phosphorylation du fructose et non plus restitué à la cellule à cause du bloc au niveau du fructose-1-phosphate.

La seule substance, à part le glucose, avec laquelle l'hypoglycémie peut être combattue est le galactose qui semble être rapidement converti en glucose chez ces malades.

Quant à l'hypophosphorémie au cours des surcharges en fructose, elle serait causée par l'accumulation intracellulaire de phosphore sous forme de fructose-1-phosphate.

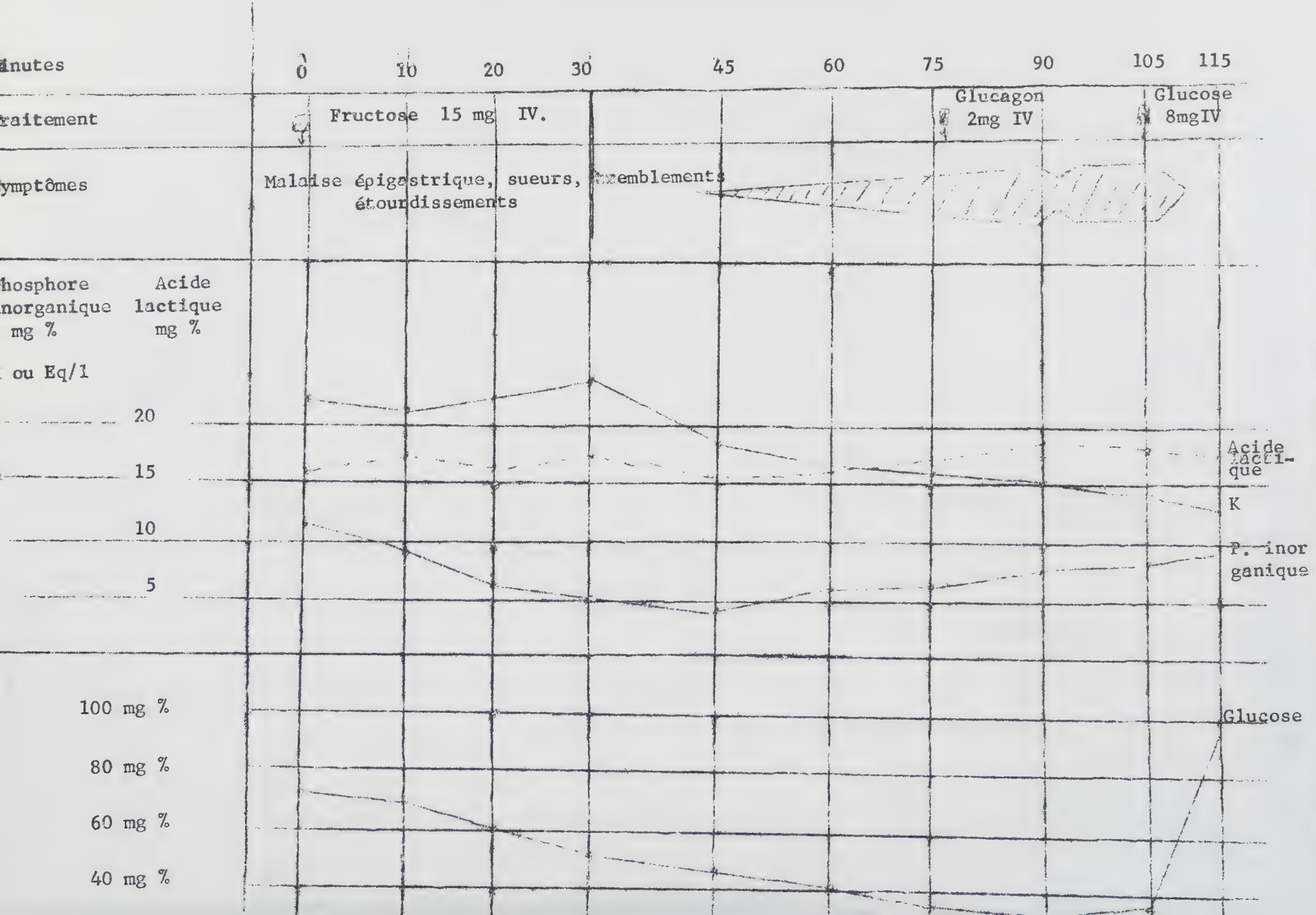
6) Etude génétique

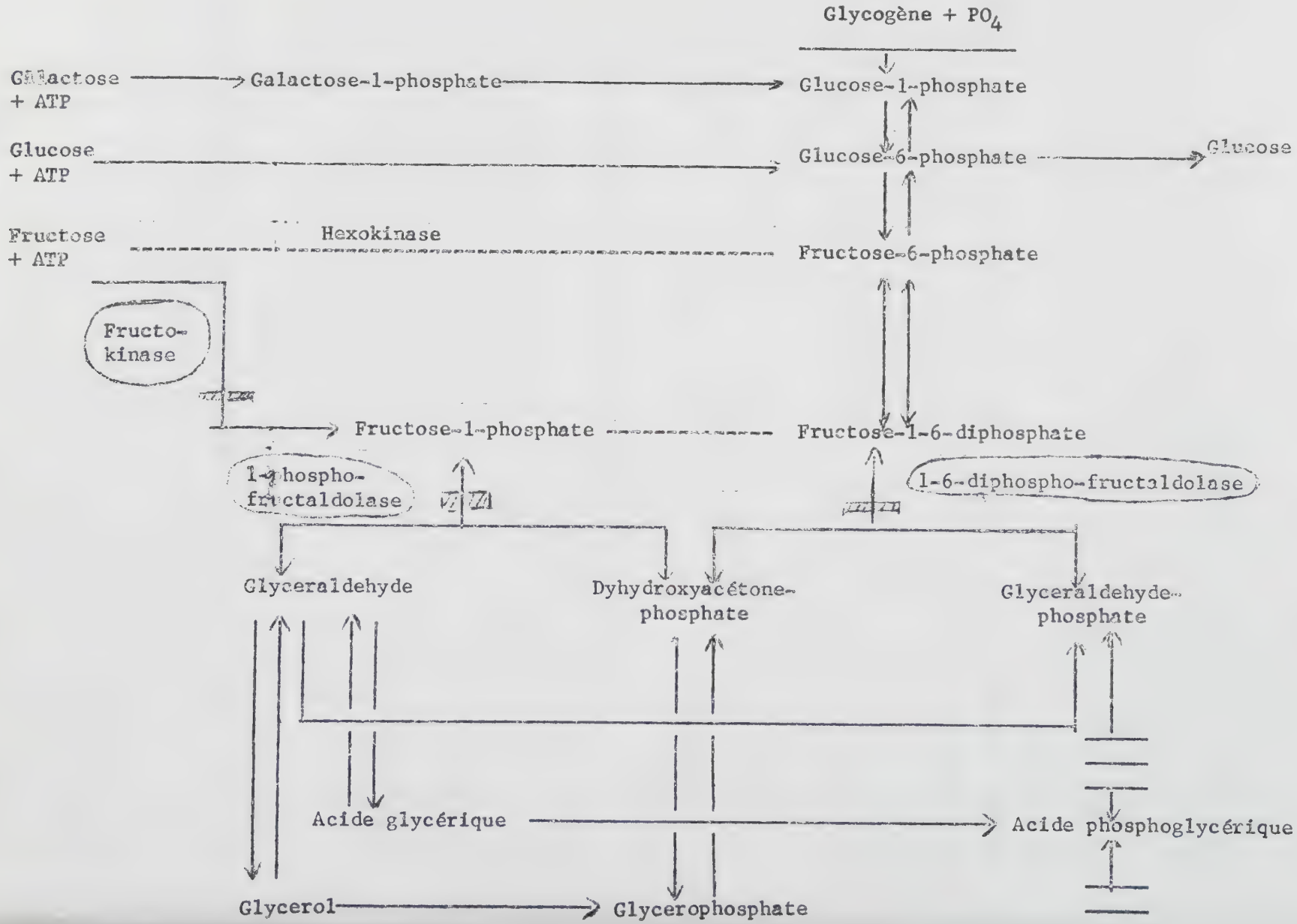
L'étude des dernières observations publiées évoque une transmission sur le mode récessif autosomique d'expressivité variable.

7) Traitement

Le seul traitement est la suppression du fructose alimentaire et également du saccharose alimentaire.

7) Tuning


inutes
0
10
20
30
45
60
75
90
105
115
raitement
Fructose 15 mg IV.
Glucagon 2mg IV
Glucose 8mgIV
ymptômes
Malaise épigastrique, sueurs, tremblements étourdissements
hosphore inorganique mg %
Acide lactique mg %
ou Eq/1
20
15
10
5
Acide lacti-que
K
P. inor ganique
100 mg %
80 mg %
60 mg %
40 mg %
Glucose


Glycogène + PO4
Galactose + ATP
Galactose-1-phosphate
Glucose-1-phosphate
Glucose + ATP
Glucose-6-phosphate
Glucose
Fructose + ATP
Hexokinase
Fructose-6-phosphate
Fructo-kinase
Fructose-1-phosphate
Fructose-1-6-diphosphate
1-phospho-fructaldolase
1-6-diphospho-fructaldolase
Glyceraldehyde
Dyhydroxyacétone-phosphate
Glyceraldehyde-phosphate
Acide glycérique
Acide phosphoglycérique
Glycerol
Glycerophosphate

OBSERVATION 1

L'enfant Jean-Claude J. est né six semaines avant terme le 29 Juillet 1969. Le poids de naissance est de 2,600 Kg. C'est le premier enfant de parents en bonne santé non consanguins.

L'enfant a un ictère modéré du 4ème au 7ème jour, est nourri les premiers mois avec un lait dextrine-maltosé sans saccharose qui ne provoque aucun trouble digestif ; cependant les jus de fruits entraînent des vomissements. A la fin du 2ème mois la mère observe des mouvements oculaires anormaux qui font découvrir une cataracte à la consultation d'ophtalmologie des Enfants Malades.

L'examen ophtalmologique ne révélait d'autre part rien d'anormal :

- ni microphtalmie
- ni anomalie de la chambre antérieure
- les RPM étaient présents
- le F.O. mal visible.

Il s'agit d'une cataracte nucléaire prédominant à droite et s'accompagnant de mouvement nystagmiformes . Cornée et tonus sont normaux. Lors de la seconde consultation ophtalmologique, un bilan étiologique est demandé, motivant l'hospitalisation dans le service du Professeur SERINGE le 23-I-1970.

L'enfant est alors agé de six mois, il pèse 6,450 kg et mesure 62 cm. A l'examen le foie déborde de 4 cm le rebord costal, et mesure 7 cm sur la ligne mamelonnaire. Il n'y a pas de splénomégalie, pas de circulation collatérale. On note un prurit constant avec lésions de grattage au tronc.

L'exmen neurologique est normal. Il existe un très discret retard psychomoteur attribué aux troubles de perception de l'enfant.

Des recherches étiologiques sont entreprises :

- recherche d'une cause infectieuse : les tests sérologiques de rubéole, toxoplasmose, maladie des inclusions cytomégaliques so nt négatifs.
- recherche d'une cause métabolique : calcémie, calciurie, dosage de galacto-urridyl-transférase intra-erythrocytaire, épreuve de surcharge en galactose, chromatographie des sucres et acides aminés urinaires, chromatographie des acides aminés sanguins, électrophorèse des lipides, recherche des cristaux de cystine dans la moelle, hyperglycémie au glucose et cycles glycémiques ; tous ces examens se révèlent normaux.

Du 30 Janvier au 4 Février évolue une gastro-entérite à colibacille entrainant une réanimation au décours de laquelle on note une altération des fo nctions hépatiques : altérations de la crase sanguine (proconvertine 13 %), augmentation des transaminases (mais les tests de floculation restent normaux). On voit en plus se développer une anémie normochrome avec 14 % de réticulocytes alors que les premiers examens étaient normaux.

Le 24-II-1971, l'absorption d'un biberon saccharosé provoque une hypoglycémie à 0,35 g/l, qui fait discuter le diagnostic de fructosémie, en faveur duquel plaide la présence de traces de fructose sur une nouvelle chromatographie des sucres urinaires, l'augmentation de l'acide lactique sanguin, une protéinurie discrète (Inférieure à 0,10 G/24 H.), l'altération des fo nctions hépatiques et de la crase sanguine.

Dans cette hypothèse, l'enfant est mis au régime sans fructose à partir du 26 Février.

On observe dès lors une amélioration de l'état de l'enfant avec disparition des vomissements et des perturbations biologiques hépatiques. Sur le plan clinique, la prise de poids reste faible pendant les 15 premiers jours et le foie reste assez volumineux.

Le diagnostic de fructosémie est confirmé par :

- une épreuve de surcharge en fructose par voie veineuse entraînant vomissements, diarrhées, hypoglycémie à 0,54 g/l vingt minutes après l'injection et une baisse du taux des phosphates.
- une biopsie hépatique montrant une stéatose diffuse et permettant le dosage de l'aldolase hépatique effondrée.

A partir de Février 1970, on note une amélioration franche de l'état clinique, le foie débord encore de 2 cm environ.

Le 4 Mai 1970, on procède à une discision à l'aiguille sur le cristallin droit.

Le 30 Septembre 1970, l'enfant subit une nouvelle intervention ophtalmologique qui permet la section de la membranule de l'oeil droit et la discision à l'aiguille de la cataracte gauche.

OBSERVATION 2

SITADEVI et Coll. ont fait paraître en Octobre 1968 dans "l'Indian Journal of Pediatrics" une curieuse observation qu'il nous a paru intéressant de reproduire in extenso.

"Un garçon de 10 semaines, nous fut adressé, pour cataracte unilatérale depuis la naissance. La naissance s'est faite à terme, mais par césarienne, et ce, pour souffrance foetale. Le poids de n aissance était de 3,000 Kg. Une cataracte droite et une incisive inférieure furent immédiatement constatées. Aucune autre anomalie co ngénitale ne fut observée. Un ictère se déclara au troisième jour et disparut le 21ème jour. La dent fut enlevée au 20ème jour pour prévenir un éventuel accident asphyxique. Une diarrhée et une distension abdominale se déclarent au 8ème jour, elles semanifesteront par intermittences, accompagnées parfois de vomissements. L'enfant eut des infections répétées des voies respiratoires hautes. Le foie fut palpé, il dépassait de 3 cm le rebord costal. L'enfant fut mis au Lactodex dès le troisième jour de la vie. Une semaine plus tard on lui ajouta de l'Ostermilk. Il ne fut nourri au sein que durant une semaine. L'enfant fut exclusiement mis à l'Ostermilk à partir du 20ème jour. Dès l'âge de quatre semaines, il reçut régulièrement du jus de fruit sucré. Un ophtalmologiste confirma la présence d'une cataracte nucléaire dans l'oeil droit au 10ème jour. Il y avait des antécédents de diabète du côté paternel, ses deux soeurs étaient normales.

Les urines montrèrent la présence d'une substance réductrice. Elle était levogyre et fut identifiée comme du fructose, ce qui fut con-

firmé par une chromatographie. Dans les urines on trouva 510 mg pour 100 ml d'une substance réductrice. La glycémie était de 118 mg pour 100 ml. L'estimation quantitative de l'activité de la fructose-1-phosphate aldolase hépatique par prélèvement biopsique, ne fut pas possible. Cependant sur le contexte le diagnostic d'intolérance au fructose fut porté. Il n'a jamais été constaté d'albuminurie. On demanda à la mère de retirer de l'alimentation le sucre de canne et les jus de fruits. Les urines ne contenaient plus 24 H. après la suppression du fructose du régime que 230 mg pour 100 ml de sucres réducteurs. Les urines redeviennent normales 3 jours plus tard. Il fut noté que la cataracte était très opaque. A l'âge de 16 semaines, la cataracte avait régressé au centre avec persistance de quelques opacités à la périphérie de la lentille. La lumière était perçue.

L'enfant a maintenant 2 ans et 2 mois. Il se nourrit de riz, d'oeufs et de viande. Aucune nourriture contenant du fructose ne lui a été donnée. Il n'y a pas eu de progrès dans l'éclaircissement des opacités cristalliniennes. Le Q.I. est aux environs de 50. L'enfant est capable de ramper, de se tenir debout en s'appuyant sur des supports, de prononcer quelques monosyllabes. Il joue, reconnait sa mère mais n'est pas très actif. Le foie n'a pas augmenté de volume. Le gain pondéral est normal".

Commentaire

Cette observation d'intolérance au fructose est particulièrement intéressante car :

- aucune manifestation clinique d'hypoglycémie n'a été rapportée, et la seule glycémie citée est de 118 mg pour 100 ml, cependant le retard psychomoteur important signalé peut être du à des manifestations hypoglycémiques passées inaperçues.

- il a été noté une cataracte dès la naissance donc congénitale (et non post-natale). Certes l'association intolérance au fructose)cataracte congénitale peut être fortuite. Cependant cette cataracte s'est résorbée partiellement après suppression du fructose du régime de l'enfant. On peut donc raisonnablement penser qu'il y a un rapport entre la maladie métabolique et la cataracte. C'est la raison pour laquelle malgrés le caractère congénital des opacités cristalliniennes, nous l'avons reproduite ici.

CONCLUSION

L'absence d'atteinte cristallinienne dans l'intolérance héréditaire au fructose est soulignée par les divers auteurs qui l'ont décrites, et qui, depuis 1956, ont publié des observations.

Pour LELONG, l'intégrité du cristallin serait due à l'absence normale d'aldolase au sein de ce tissu. Il ne pourrait donc y avoir accumulation de fructose-1-phosphate comme dans le foie ou le rein.

Cependant l'école strasbourgeoise étudiant l'utilisation du fructose-1-6-phosphate par des préparations purifiées de cristallin démontrent l'apparition de trioses-phosphates et d'acide lactique et confirment ai nsi l'existence d'une aldolase dans la lentille.

On peut donc se demander, dans les deux observations décrites ci-dessus associant cataracte et intolérance héréditaire au fructose, à quel phénomène biochimique est due l'opacification cristallinienne ? Si la présence d'aldolase est habituelle dans le cristallin, il peut fort bien y avoir puisqu'il y a bloc métabolique accumulation du produit intermédiaire : le frucotse-1-phosphate. Mais une autre hypothèse peut être soulevée. Si l'on considère que les crises convulsives de l'intolérance héréditaire au fructose sont dues à l'hypoglycémie, on peut également penser que c'est cette hypoglycémie qui peut être rendue responsable de l'opacification cristallinienne, puisque comme nous l'avons vu, le cristallin dépend étroitement du glucose pour sa nutrition.

INTRODUCTION

Comment expliquer alors que la cataracte n'ai jamais été décrite (aux deux exception près, ci-dessus notées) dans les assez nombreuses observations d'intolérances héréditaires au fructose qui ont été publiées ? L'explication la plus satisfaisante (qui est d'ailleurs celle donnée par SERINGE et Coll.) est qu'un certain nombre de malades échappent aux accidents hypoglycémiques des premières semaines en raison d'une alimentation par le lait maternel, ou d'un lait sans saccharose ni fructose.

Lorsqu'il y a hypoglycémie, la gravité des signes neurologiques est d'ailleurs très variable selon les individus, et non étroitement proportionnelle au taux de la glycémie. L'atteinte cristallinienne pourrait présenter un "destin" parallèle : pour un même chiffre glycémique certains malades n'opacifiant pas leur cristallin, d'autres ne développant que des lésions régressives, d'autres enfin installant une cataracte définitive.

Au total l'hypoglycémie peut beaucoup plus que l'explication enzymatique, expliquer à la fois la présence et aussi la rareté de la cataracte au cours des intolérances héréditaires au fructose.

METABOLISME DU GALACTOSE

Apporté sous forme de lactose par le lait et ses dérivés (surtout le lait de femme qui contient 70 g de lactose par litre au lieu des 45 g du lait de vache).

Le glucose et le galactose sont absorbés par la muqueuse intestinale. On sait que l'absorption du galactose est plus rapide que celle des autres sucres de l'alimentation, et le taux d'absorption est d'autant plus élevé que la concentration est basse. Le passage du galactose à travers la muqueuse intestinale ne se fait pas par simple diffusion, mais par une absorption active dans laquelle intervient une phosphorylation. Il existe une inhibition réciproque entre l'absorption du glucose et celle du galactose.

Après son absorption le galactose est métabolisé par le foie :

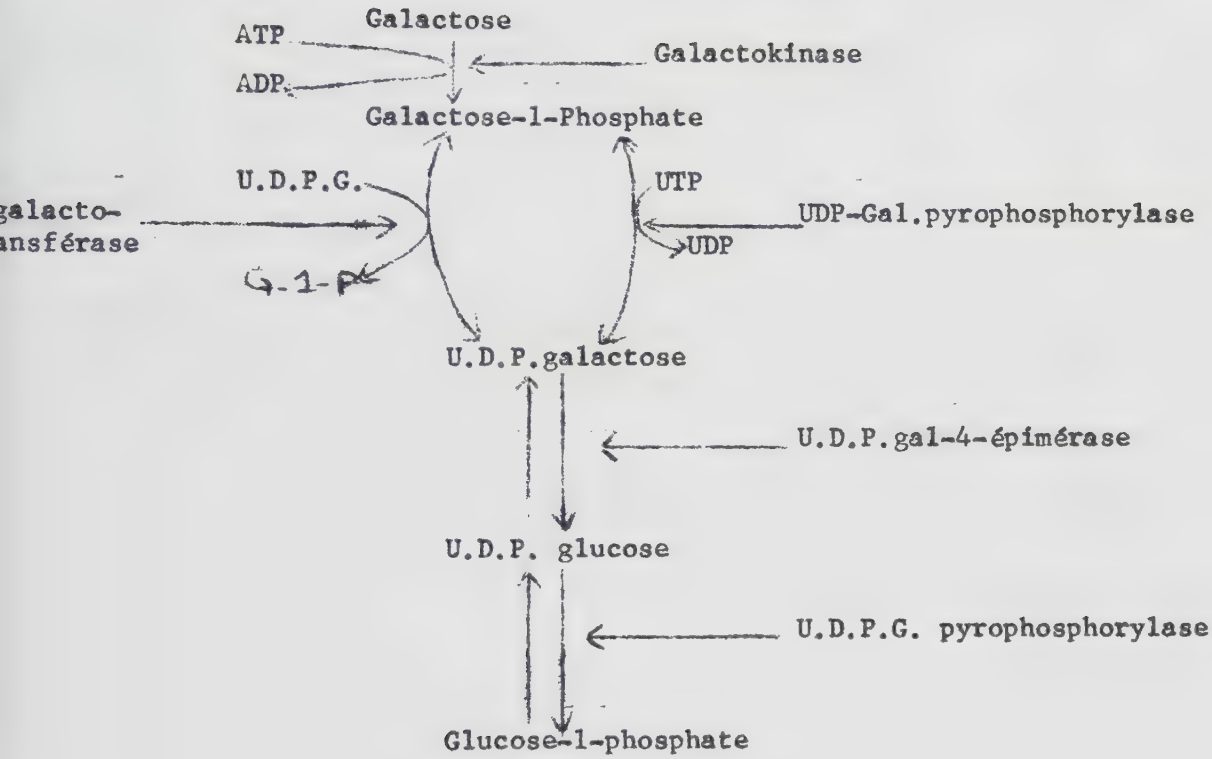
- le premier étage est une phosphorylation du galactose en galactose-1-phosphate sous l'influence d'une galactokinase et en présence d'ATP. Cette galactokinase existe au niveau du foie, du cerveau et des hématies.

- le galactose-1-phosphate se fixe ensuite sur un nucléotide spécifiques : l'uridyl-diphospho-glucose en formant un uridyl-disphopho-galactose (UDP-Gal) et en libérant du glucose-1-phosphate. Cette réaction nécessite la présence d'une enzyme spécifique, la galactose-1-phosphate-uridyl-

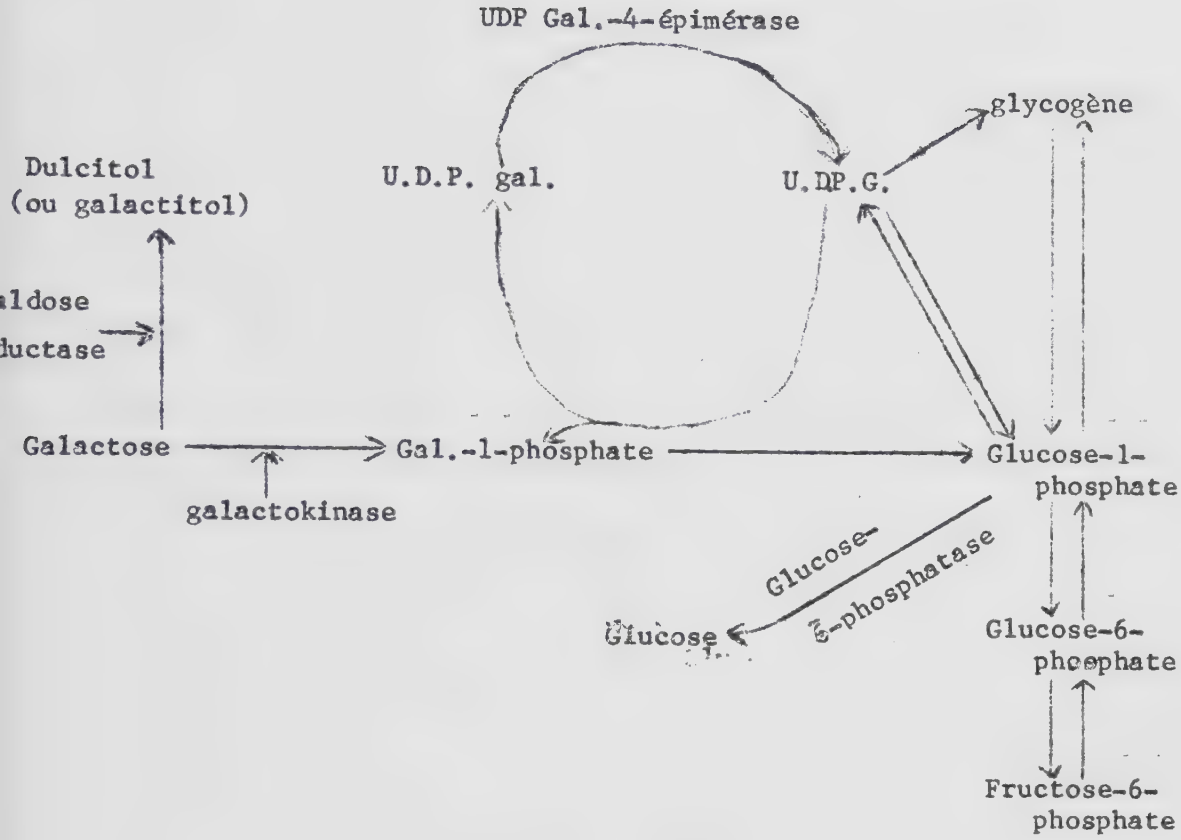
transférase (P-Gal-Transférase). Le galactose-1-phosphate peut aussi être transformé en UDP-Gal par l'uridyl-diphospho-galactopyrophosphorylase, en présence d'uridine-triphosphate (UTP).

- l'étape suivante est une isomérisation du groupe hydroxyle fixé sur le 4ème carbone du galactose en uridyl-diphosphate-glucose[1]. L'enzyme spécifique de cette réaction est une uridyl-diphosphate-galactose-4-épimerase. L'uridyl-disphosphate-glucose est ensuite transformé par une uridyl-diphosphate-glucose-pyro-phosphorylase en glucose-1-phosphate.
- l'articulation sur la voie glycolytique commune se fait au niveau de l'uridyl-diphospho-glucose qui peut en effet conduite à la synthèse du glycogène, sous l'action d'une uridyl-diphospho-glucose-transglucosidase. Mais l'uridyl-diphospho-glucose peut aussi conduire à la production de glucose par l'intermédiaire du glucose-1-phosphate lequel est ensuite transformé en glucose-6-phosphate grâce à une phospho-glucomutase. Ce glucose-6-phosphate sous l'action d'une phosphatase est transformé en glucose qui passe dans la circulation générale.

(1) : qui a pour effet de transformer l'uridyl-diphosphate galactose en uridyl-diphosphate glucose.



SCHEMA DU METABOLISME DU GALACTOSE



INSERTION DU METABOLISME DU GALACTOSE DANS

LA GRANDE VOIE GLYCOLYTIQUE GENERALE

==========

LA GALACTOSEMIE CONGENITALE

Décrite pour la première fois en 1908 par Von REUSS, la galactosémie congénitale offre un exemple remarquable de maladie héréditaire du métabolisme accessible à la thérapeutique, et illustre de façon frappante l'interaction entre les facteurs héréditaires et le milieu. Sa fréquence est de 1/18.000 naissances.

1) Manifestations cliniques

Elles sont polymorphes et associent :

- troubles digestifs
- anomalies hépatiques
- cataracte
- retard psycho-moteur

Les manifestations cliniques sont de gravité variable. Dans la forme typique, les troubles apparaissent quelques jours après le début de l'alimentation lactée. Il s'agit de troubles digestifs et d'un ictère. Les troubles digestifs consistent en une anorexie, parfois des vomissements, et de la diarrhée. Ils sont rebelles aux thérapeutiques usuelles. L'ictère apparait vers le 4ème jour il se développe et s'accentue progressivement. Il ne s'accompagne d'aucun signe d'hémolyse, mais parfois d'une anémie.

Dans les formes graves l'état général s'altère progressivement. La torpeur s'accentue et peut aller jusqu'au coma. Dans de tels cas la mort peut survenir en quelques jours ou en quelques semaines. Pour

expliquer une telle évolution, certains auteurs o nt évoqué la possibilité d'une atteinte du foetus au cours de la vie intra-utérine, le galactose pouvant traverser la barrière placentaire.

Plus habituellement l'évolution se prolonge et la symptomatologie s'enrichit. La croissance pondérale et staturale s'arrête. Le foie augmente de volume et une cirrhose se constitue avec un foie dure, une splénomégalie, une circulation veineuse collatérale, et parfois une anasarque.

Une cataracte se développe. Cette cataracte bilatérale est présente selon la plupart des auteurs, dans 75 % des cas. Mais cette proportion a tendance à diminuer, surtout dans les pays médicalement développés, où le dépistage est souvent précoce. GOUX et KALLY signalent que trois enfants galactosémiques qu'ils ont pu examiner, avaient des cristallins normaux, étant traités depuis l'âge d'une semaine environ. Le début de la cataracte se situe en moyenne à l'âge de sept semaines, mais parfois beaucoup plus tôt (exceptionnellement dès la naissance), ou beaucoup plus tard (un an). Le premier signe est u ne augmentation de la réfringence nucléaire ou surtout périnucléaire en forme d'anneau, donnant un aspect en goutte d'huile. Classiquement la cataracte de la galactosémie congénitale est zonulaire, évoluant en l'absence de traitement vers la cataracte totale. En fait les lésions peuvent être variables (les opacités peuvent être antérieures et sous-corticales sous forme de stries allongées radiairement, le noyau peut s'opacifier en restant homogène, ou se décomposer en petites opacités blanches, des vacuoles

corticales peuvent être observées, enfin le cristallin peut devenir intumescent). Le pronostic dépend de la précocité du traitement. Si le traitement est institué à temps, au stade de la cataracte zonulaire, la régression anatomique des opacités n'est pas certaine, mais dans tous les cas, une vision non négligeable sera conservée grâce au maintient de la transparence du noyau. Mais plus tard, si le noyau est atteint, la cécité est quasi complète même si l'on interrompt les apports de galactose dans l'alimentation. Le seul recours est alors l'intervention chirurgicale. Le cristallin reste sensible jusqu'à l'âge de six à huit ans.

Le développement psycho-moteur de l'enfant ne se fait également pas normalement. Aucune anomalie nerveuse spécifique n'est constatée ; les convulsions sont exceptionnelles et dues à l'hypoglycémie.

Une telle évolution est radicalement transformée par l'institution du traitement diététique : exclusion du galactose.

A côté de ces formes sévères existent des galactosémies atténuées : les troubles digestifs y sont habituels mais modérés, et la croissance n'est pas entièrement arrêtée. En règle elles évoluent assez favoralbement lorsque l'alimentation devient plus variée. Cependant une cirrhose, une cataracte et une débilité mentale peuvent se constituer et persister à titre de séquelles.

Il a même été décrit des cas encore plus bénins, et même des galactosémies asymptomatiques.

2) Etude biologique.

Le diagnostic repose sur la découverte d'une galactosurie, d'une protéinurie et d'une hyperaminoacidurie.

La galactosurie est soupçonnée par les procédés traditionnels à condition de ne pas utiliser un réactif à la glucose-oxydase qui est spécifique du glucose. Le galactose est identifié par l'analyse chromatographique des urines.

La protéinurie est constante, avec une globulinurie prédominante, ce qui suggère qu'elle est d'origine tubulaire.

L'hyperaminoacidurie est particulière. Elle est généralisée mais ce sont les acides aminés neutres à courte chaîne qui prédominent (glycine, alanine, sérine). En dépit de quelques constatations contraires, il semble bien que l'amino-acidémie soit normale. On pense donc que l'amino-acidurie est d'origine rénale, et qu'elle résulte de l'effet toxique que le galactose ou ses métabolites exercent sur le tubule. On ne peut toutefois écarter la possibilité qu'au stade avancé de la maladie, l'atteinte hépatique contribue par un mécanisme pré-rénal à l'hyperamino-acidurie.

Dans le sang, le pouvoir réducteur total est élevé. Cependant, le taux de la glycémie est abaissé, tandis que celui de la galactosémie est augmenté. Il existe une relation réciproque entre ces deux valeurs, la concentration du galactose augmentant dans le sang tandis que celle du glucose s'abaisse.

L'élévation de la galactosémie est confirmée par l'épreuve de surcharge orale en galactose. Cette épreuve montre, après la prise orale de galactose à la dose de 1,75 g/kg de poids corporel, une élévation normalement importante et durable de la galactosémie, puis un retour progressif au chiffre de départ. On note parallèlement une galactosurie considérable et une courbe plate ou descendante de la glycémie. En quelque sorte, c'est la répétition de ce qui a pu être fait de façon urgente par l'épreuve du biberon de lait maternel. Mais, surtout si l'on a supprimé les apports lactés depuis déjà un certain temps, cette épreuve peut être dangereuse chez le sujet porteur d'une galactosémie congénitale, car elle peut entraîner des accidents d'hypoglycémie alors mal supportés. Les épreuves hépatiques sont peu perturbées même quand il existe une cirrhose confirmée, et, si les transaminases sont augmentées, les éléments du complexe prothrombique abaissés, les tests de floculations par contre restent normaux.

On peut enfin mettre en évidence le déficit enzymatique soit au niveau du foie, par un fragment prélevé par ponction biopsie, soit de façon plus simple au niveau des erythrocytes.

3) Evolution

La suppression du galactose dans l'alimentation modifie radicalement l'évolution. L'amélioration est extrêmement rapide et spectaculaire. Les troubles digestifs s'amendent, la courbe de poids se relève. La galactosurie disparait en 24 H., la protéinurie et l'hyperaminoacidurie s'atténuent progressivement.

L'évolution des lésions hépatiques dépend de la précocité du diagnostic. Si le traitement est entrepris alors que l'architecture du foie est encore intacte, on peut espérer une réparation complète ; le foie diminue de volume, les cellules retrouvent un aspect normal, la fibrose régresse plus lentement. En revanche la cirrhose est définitive.

Les lésions oculaires se réparent lentement, et nous l'avons vu, uniquement au stade de cataracte zonulaire. Encore le font-elles parfois incomplètement. Si la cataracte est totale, le seul espoir réside en l'extraction.

Les troubles nerveux ont une évolution similaire à celle des lésions oculaires.

4) Etude anatomique

Les lésions hépatiques sont précoces ; les cellules sont de grande taille parfois vacuolisées, donnant une clarification cellulaire généralisée. Les noyaux sont irréguliers. La fibrose a pour point de départ les espaces portes. Puis la cirrhose devient prédominante d'aspect annulaire ou micro-nodulaire.

Les coupes de reins ne montrent que des altérations discrètes (dilatation des tubules et aspect "tuméfié" des cellules épithéliales). Quant aux lésions cristalliniennes, nous avons vu qu'elles étaient variables mais d'abord périphériques.

5) - Pathogénie

Le déficit enzymatique spécifique porte sur la galactose-1-phosphate-uridyl-transférase. Bien qu'il existe une voie accessoire du métabolisme du galactose, couverte par l'uridyl-diphospho-galactose-pyrophosphorylase, celle-ci est toujours insuffisante, surtout chez le nourrisson pour assurer le métabolisme du galactose-1-phosphate qui s'accumule dans l'organisme du galactosémique manquant de l'enzyme principale : galactose-uridyl-diphosphate-transférase. Or depuis les travaux de HOLZEL, il était admis que les troubles métaboliques de la galactosémie congénitale résultent de l'accumulation de galactose-1-phosphate dans les cellules. En fait le principal agent délateur ne serait pas le galactose-1-phosphate mais le dulcitol ou galactitol (alcool dérivé du galactose dont le site de formation n'est pas élucidé).En effet, comme nous le verro ns les patients atteints de déficience héréditaire en galactokinase présentent des cataractes et sont incapables de fabriquer du galactose-1-phosphate.

6) Etude génétique

Beaucoup d'observations indiquent le caractère familial de la galactosémie : fratrie et cousins atteints et parfois on note une consanguinité.

Toutes ces observations sont en faveur d'une transmission récessive autosomale.

La recherche des hétérozygotes a été entreprise en 1955 par HOZEL qui pratiqua le "galactose-tolérance-test" pour déterter les porteurs de gène.

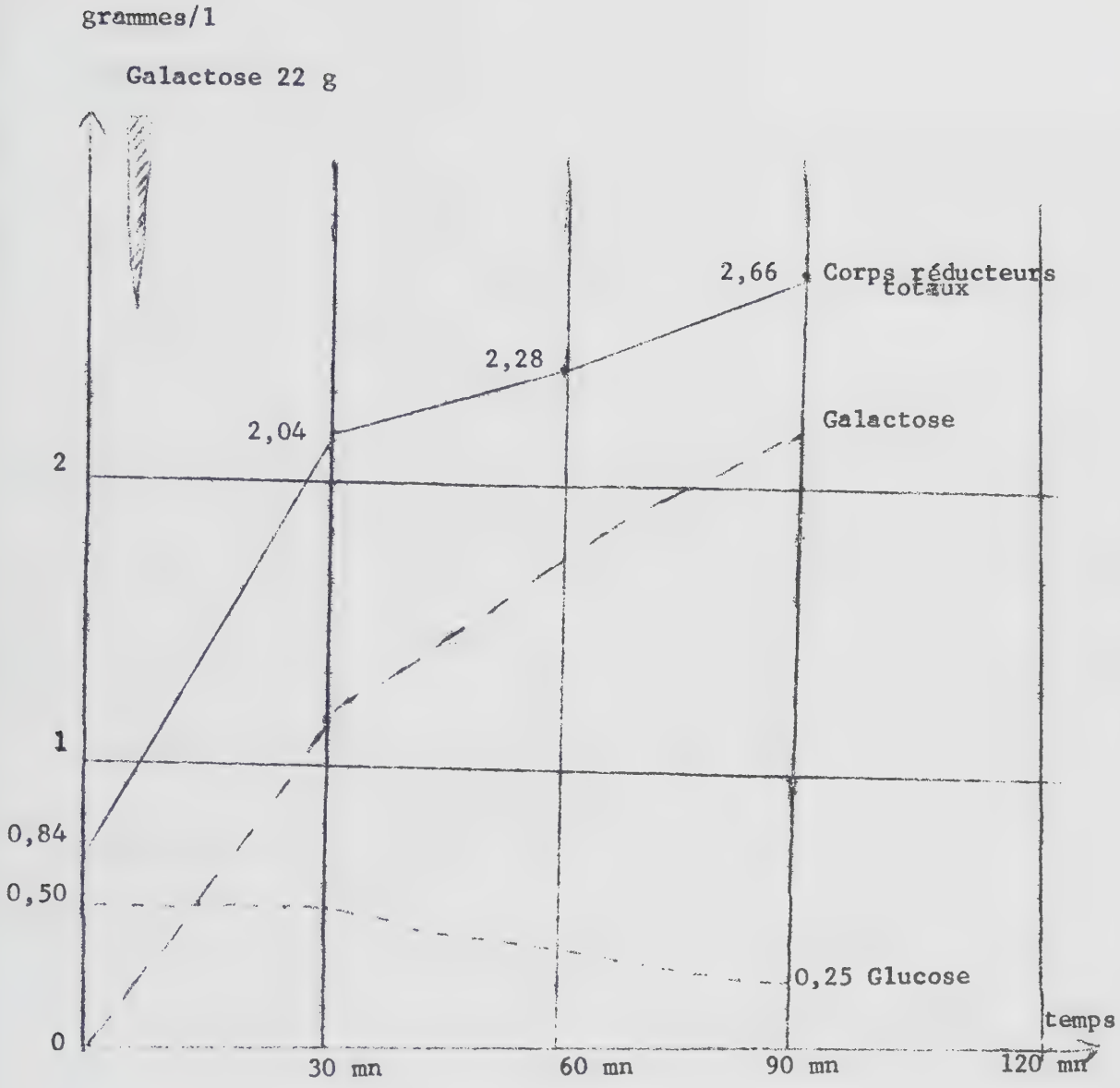
Dans un certain nombre de cas ce test est pathologique. On a estimé la fréquence du gène à 1/134 ce qui est considérable.

7) Traitement

Le traitement consiste à supprimer la galactose de l'alimentation le plus tôt possible après la naissance. Mais de la précocité du diagnostic dépend étroitement le pronostic. Là où un test systématique est pratiqué chez les nouveaux-nés il n'y a pas de difficulté et l'avenir des enfants sera préservé avec le maximum de chance.

Le régime sera à base de farine de soja, de lait d'origine végétal (soja et tournesol).

Au point de vue oculaire, la cataracte installée étant irréversible le seul traitement indiqué est chirurgical.



EPREUVE D'HYPERGALACTOSEMIE

(D'après ALAGILLE)

OBSERVATION DE GALACTOSEMIE

L'enfant Laurent D..., est né à terme le 17-X-1954, de parents bien portants non consanguins, ayant déjà eu 5 enfants, dont 2 sont décédés, le premier 19 jours après la naissance au cours d'un ictère, le second 9 heures après la naissance.

Au 2ème jour de la vie apparaît un ictère intense. L'enfant est alors hospitalisé à Bretonneau et l'ictère s'atténue vers le 10ème jour, mais on note l'existence d'une hépatomégalie. Pendant ce séjour il avait des troubles digestifs : diarrhées et vomissements. Il est rendu à sa famille à l'âge d'un mois.

A 4 mois et demi il est hospitalisé dans le service du Professeur DEBRE pour une hypotrophie : 4,075 kg.

L'examen à l'entrée montrait :

- une grosse hépatomégalie
- une nette splénomégalie
- une infection staphylococcique cutanée à localisations multiples

Quelques jours après son admission, l'état général s'altère et l'on découvre un syndrome méningé avec liquide hémorragique qui est rattaché à l'infection staphylococcique (bien que la culture soit négative).

Les examens complémentaires ont montrés :

- dans les urines : la présence de sucre et d'albumine. Le corps réducteur est du galactose et disparait des urines après régime sans lait.
- la glycémie est à 1,79 g/l. Il existe une anémie à 3.420.000 avec hyperleucocytose à 33.400 et polynucléose à 77 %.

Le diagnostic de galactosurie est alors porté et la modification du régime amène une amélioration rapide de l'état clinique et une baisse de la glycémie à 0,75 g/l.

La chromatographie des acides aminés montre une augmentation du nombre sans augmentation très marquée de chacun des acides aminés en particulier.

L'examen oculaire (F.O. cristallin-cornée) était normal.

Le 21 Mars 1955 il est rendu à sa famille ayant pris 1 kg en un mois.

Jusqu'à l'âge de 2 ans l'enfant est mis au régime sans galactose. Plusieurs recherches de sucre dans les urines sont négatives.

A partir de 2 ans l'introduction du lait dans le régime ne fait pas apparaître de glycosurie et le régime ne sera plus surveillé pendant 6 ans. Les courbes de croissance staturo-pondérales sont normales. Il ne semble pas que durant ces 6 ans l'enfant ait bénéficié d'un examen ophtalmologique.

Il entre dans le service du Professeur ROYER le 5-I-1962 pour retard intellectuel et baisse de l'acuité visuelle. L'examen général est normal : Poids -24,400kg ; Taille -124 cm. On ne trouve pas d'hépato-splénomégalie.

L'examen ophtalmologique montre :

- l'existence d'opacités cristalliniennes nucléaires bilatérales de type zonulaire.
- l'acuité est de 4/10e à droite et à gauche, sans correction ; 7/10e à droite et 6/10e à gauche après correction d'un astygmatisme léger.
- le F.O.est normal.
- la radio du crâne, l'E.E.G. sont normaux.

Les tests psycho-moteurs montrent un gros retard du langage. A 5 ans et demi le Q.I. est à 74, ce qui le situe à la limite d'une débilité légère.

Les fonction rénales so nt normales (chromatographie des acides aminés, compte d'Addis, clea.ance de la créatine).

L'aspect histologique du foie à la ponction-biopsie est normal. L'étude des globules rouges, faite à Louvain par le Professeur HERS a confirmé la galactosémie.

Laurent est rendu à ses parents le 22-I-1962 et sera suivi régulièrement à la co nsultation de la clinique des maladies métaboliques au Enfants Malades. On lui conseille un régime sans galactose. La croissance et la puberté sont notées normales en Février 1969. La surveillance de l'état oculaire montre qu'il reste stable quant aux opacités cristalliniennes, mais l'enfant développe une forte myopie.

Le niveau scolaire enfin reste faible malgré un placement dans une école de rattrapage.

CO NCLUSION

Cette unique observation de galactosémie congénitale, suivie à la consultation d'ophtalmologie des Enfants Malades et dans le service du Professeur ROYER, illustre parfaitement ce que l'on sait de la galactosémie :

- l'importance des signes digestifs : ictère, hépatosplénomégalie.
- l'arrêt du développement staturo-pondéral (qui a été ici la cause de la première hospitalisation aux Enfants Malades).

- le retard psycho-moteur, grave, car difficilement rattrapable.
- l'aspect extrêmement variable de l'atteinte cristallinienne ; ici d'apparition tardive puisque non constatée à 4 mois et demi (mais il est vrai qu'une atteinte discrète peut être difficile à déterminer si l'enfant n'est pas examiné sous anesthésie générale et au besoin avec un microscope opératoire).
- enfin, l'intérêt d'un régime sévère, étroitement surveillé, corollaire d'un diagnostic précoce, est parfaitement souligné par cette observation, où nous voyons un enfant négligé entre deux et six ans, développer une cataracte bilatérale (heureusement peu dense et un retard psycho-moteur malheureusement plus handicapant).

Ainsi, un ophtalmologiste, devant une cataracte post-natale, peut-il être amené à évoquer une galactosémie et demander :

- une recherche de galactosurie par chromatographie des urines, après avoir dépisté la melliturie.
- quant à l'épreuve de surcharge orale en galactose, trop dangereuse, et la recherche du déficit enzymatique dans les erythrocytes, trop technique : elles sont en principe réservées aux services spécialisés.

DEFICIENTE HEREDITAIRE EN GALACTOKINASE

La déficience héréditaire en galactokinase est un trouble du métabolisme du galactose, découvert en 1965 par GITZELMANN dont la complication la plus grave est une cataracte post-natale. C'est une affection qui semble être très rare.

1) Etude clinique

Contrairement à la galactosémie, on observe peu de troubles digestifs, tels les vomissements, l'ictère ou une perte de poids. L'observation d'un nouveau-né, porteur de l'affection est rapportée par THALHAMMER, ne signale qu'une hypertrophie modérée du foie et de la rate, qui a régressé sous traitement. Les patients présentent un léger retard mental durant l'enfance, mais en fait à l'âge adulte l'intelligence est dans les limites de la normale.

Ont également été signalés de l'asthénie, des douleurs articulaires, une association chez deux patients, avec une neuro-fibromatose de Von RECKLINGHAUSEN.

En fait la sémiologie est surtout oculaire, et peut-être résumée par l'existence d'une cataracte.

Cette cataracte est post-natale : chez le nouveau-né décrit par THALHAMMER, un examen ophtalmologique pratiqué 24 jours après la naissance a permis de constater des opacités limitées le long des sutures

postérieures du cristallin, mais qui o nt été qualifiées par l'ophtalmologiste "d'entrant dans les limites de la normale pour un nouveau-né". A l'âge de 7 semaines l'aspect était inchangé, l'enfant étant sous l'influence du traitement depuis le 20ème jour. Le sujet observé par MONTELEONE avait 9 ans, il s'agissait d'une petite fille qui avait consulté pour baisse de vision (rien ne prouve que des opacités cristalliniennes n'existaient pas plus tôt.).

Quant aux trois adultes sur lesquels a été décrit la maladie, ils rappellent une histoire de cataracte survenue durant l'enfance : l'un aurait aurait eu des pupilles grises à 8-9 mois, les deux autres des cataractes zonulaires denses vers 5-6 mois.

Tous trois o nt subi des discisions répétées plusieurs fois dont les résultats pour deux d'entre eux ont été satisfaisants.

2) Etude biologique

Lorsque ces patients ingèrent du lait, le galactose obtenu à partir du lactose, ne se transforme pas en galactose-1-phosphate. Il reste longtemps en circulation et la majeure partie est éliminée par les urines.

On peut mettre en incubation des globules rouges en présence de galactose : le galactose-1-phosphate ne se forme pas.

Enfin, on découvre aussi dans les urines de ces malades après un test au galactose, de grandes quantités de galactitol.

Test au galactose chez un sujet porteur d'un déficit en galactokinase, et chez un sujet normal (d'après GITZELMANN). Ingestion de 858 g. de lait ou de 20 g. de galactose :

- Dans le sang :

La galactosémie passe de 7,6 à 44,9 mg pour cent après 60 minutes, à 32,1 mg pour cent après deux heures et demie.

La glycémie passe de 90 à 130 mg pour cent après 60 minutes, ensuite elle baisse.

Le même test chez un sujet normal : la galactosémie passe de 0 à 5 mg pour cent après 30 minutes, ensuite elle baisse. La glycémie garde des valeurs normales.

- Dans les urines :

	GALACTOSE	GALACTITOL	GLUCOSE
Avant le test	0,36 g/l	0,63 g/l	0,04 g/l
Après le test	1,90 g/	0,83 g/l	0,72 g/l

Remarquons que le test au galactose ne donne pas de signes d'hypoglycémie comme dans la galactosémie.

3) Pathogénie de la cataracte

Il est bien connu que de tous les métabolites du galactose, c'est le galactitol qui est le plus cataractogène. On obtient en effet, le même effet métabolique dans la déficience en galactokinase, dans la galactosémie et chez les animaux intoxiqués par des doses massives de galactose, Parmi les facteurs qui favorisent l'accumulation de galactitol dans le cristallin, il faut noter l'activité élevée d'aldose réductase dans la lentille (cette enzyme activant la transformation de galactose en galactitol) et l'incapacité de cet alcool de sortir des fibres du cristallin.

4) Etude génétique.

Les deux familles étudiées par GITZELMANN et par MONTELEONE permettent de conclure à une transmission de type récessif autosomal. Les patients ont une activité de galactokinase proche ou égale à zéro. Certains membres de la parenté, ont une activité intermédiaire entre la normale et zéro. Ce sont les hétérozygotes que, dans cette maladie, on a intérêt à déceler, encore pour le faire il conviendrait de pratiquer cette recherche chez le nouveau-né. THALAHMMER cite une statistique portant sur 372 000 enfants, pas un seul n'était porteur de l'anomalie, mais 100 d'entre eux avaien une activité réduite de galactokinase. Il s'agissait donc d'hétérozygotes. Par conséquent, l'incidence des porteurs de gènes est approximativement de 1/40 000e.

5) Traitement.

Le traitement est le même que pour la galactosémie :

- supprimer l'apport de galactose dans l'alimentation
- si la cataracte est installée : traitement chirurgical.

LES GLYCOGENOSES

Les glycogénoses sont des troubles héréditaires du métabolisme du glycogène aboutissant à une accumulation de glycogène dans la totalité des cellules, ou dans un organe ; accumulation supérieure au chiffre physiologique habituel.

Ces affections sont dues en principe (mais ce n'est pas certain pour toutes) à un trouble enzymatique spécifique. Il en existe 7 types connus.

1) Rappel sur la structure du glycogène.

Le glycogène est un polymère macro-moléculaire, de molécules de glucose reliées l'une à l'autre, principalement en position 1-4. Des chaînes latérales se présentent en position 1-6, après 4 liaisons 1-4. Les chaînes subissent à leur tour de nouveaux branchements, ce qui réalise finalement "à la manière d'un corail" une molécule géante multiramifiée. Le poids moléculaire d'une unité de polysaccharide est de 6000 000 pour le muscle et de 60 à plusieurs centaines de millions dans le foie.

2) Le métabolisme du glycogène.

A été succinctement exposé avec le métabolisme du glucose. Rappelons simplement le rôle des enzymes, dont le déficit est cause des différentes glycogénoses.

- La glucose-6-phosphatase libère le glucose à partir du glucose-6-phosphate.
- L'amylo-1-6-glucosidase ou enzyme débranchant est chargé de "décrocher" les branches latérales liées en C 6.

- l'amylo (1-4, 1-6) transglucosidase transporte les 3 glucoses terminaux précédant un embranchement en C 6, au bout de la chaine principale, si bien qu'il ne reste plus qu'un glucose lié en position 1-6.
- la phosphorylase attaque les extrêmités des branches, jusqu'à la quatrième molécule avant un embranchement (à ce moment son action est bloquée, et le polymère devra subir l'action de l'amylo (1-4, 1-6) transglucosidase, puis de l'amylo 1-6 glucosidase qui enlève le dernier glucose isolé latéralement.

3) Les types de glycogénose

a) La glycogénose de type I est liée à l'absence de glucose-6-phosphatase, qui ne touche que les cellules hépatiques et rénales. En réalité, cette absence enzymatique hépatique ne perturbe en aucune manière la synthèse ou le catabolisme du glycogène. Par contre, l'hypoglycémie chronique qu'elle entretient a pour effet de susciter une réponse hypothalamique, hypophysaire et cortico-surrénale permanente qui amène au foie en quantité considérables des élements protidiques et lipidiques, entraînant une importante mise en réserve de glycogène. C'est en fait à cet hypercorticisme réactionnel et non au trouble enzymatique lui-même qu'est due la surcharge hépatique en glycogène de structure tout-à-fait normale.

b) La glycogénose de type II, ou maladie de POMPE est liée à l'absence d'amylase et de maltase intralysosomiales. Toutes nos cellules possèdent dans leur cytoplasme des petites vésicules ou lysosomes contenant une collection complète de tous les enzymes digestifs capables de scinder les molécules de protéine, de glycogène de phospholipides, de mucopolysaccharide ... En ce qui concerne le glycogène, il existe une amylase qui le

fragmente en groupes de deux molécules de glucose, et une maltase qui libère chaque molécule. Si par suite d'une erreur chromosomique, le lysosome manque d'amylase et de maltase, l'attaque enzymatique du glycogène n'aura pas lieu et il restera stocké par la cellule. On assiste peu à peu ainsi à une surcharge progressive qui finit par étouffer et paralyser la cellule. Le phénomène est général pour toutes les cellules de l'organisme, en particulier pour les cellules rétiniennes mais prédomine au niveau du muscle cardiaque.

c) La glycogénose de type III est due à l'absence d'enzyme débranchant . Dans ce type le glycogène est extrêmement ramifié.

d) La glycogénose de type IV est due à l'absence à l'absence d'amylo (1-4, 1-6) transglucosidase et atteint particulièrement le foie.

e) La glycogénose de type V résulte d'un manque de phosphorylase musculaire et provoque une extrême faiblesse musculaire.

f) La glycogénose de type VI est due à l'absence de phosphorylase hépatique.

g) La glycogénose de type VII est attribuée à l'absence de glycogène synthétase et provoque une hypoglycémie grave.

Au total sous le terme de glycogénose se trouvent rassemblés actuellement trois groupes d'affections tout-à-fait différentes :

- une hypoglycémie chronique liée à l'absence de glucose-6-phosphatase dans laquelle la surcharge en glycogène doit être considérée comme une adaptation physiologique secondaire.
- une accumulation vraie de glycogène par déficit d'une enzyme de dégradation du glycogène (enzyme débranchant, phosphorylase).

- une accumulation intra-vacuolaire d'un glycogène normal mais se comportant comme un corps étranger en l'absence de ferments capables de le digérer et qui apparente cette forme à toutes les autres maladies de surcharge (GAUCHER, NIEMAN-PICK, HURLER, etc...) et n'en diffère que par la nature du ferment lysosomique manquant.

4) La glycogénose de type I

La glycogénose de type I ou glycogénose hépato-rénale est la forme la plus connue sinon la plus fréquente et c'est la seule qui ait des manifestations oculaires. C'est une maladie héréditaire.

a) Etude clinique

- L'hépatomégalie modérée pendant la période ante-natale, devient très importante dès la fin de la première année. Le foie est dur et indolore.

- Les crises d'hypoglycémies fréquentes chez le tout-petit (chez qui la glycémie peut tomber à un taux inférieur à 0,10 g/l) s'accompagnent de troubles respiratoires, de crises convulsives et de cétonurie. Elles deviennent plus rares chez le grand enfant.

- Les signes d'hypercorticisme (faciès cushingoïde, répartition des graisses, vergétures) complètent la symptomatologie.

Il faut encore cependant ajouter :

- un retard statural, mais le psychisme est bon.

- une tendance hémorragique (épistaxis), liée à une thrombopathie.

des manifestations oculaires

APPELMANS et MICHIELS, qui ont publié l'observation d'une glycogénose de type I associée à une buphtalmie bilatérale, et par FINE en 1968 qui

Il a trouvé chez trois enfants glycogénosiques des lésions paramaculaires bilatérales multiples, symétriques, jaunâtres, non surelevées, et de dimensions réduites (le reste de la rétine était normal et l'acuité bonne). Mais ces trois sujets avaient une lipémie très élevée.

Aucune observation de cataracte n'a, à notre connaissance, été décrite, mis à part celle de LESTRADET citée ci-dessous.

b) Etude biologique

- le signe essentiel est l'hypoglycémie. Des chiffres de 0,35 - 0,40 g/l sont la règle.
- il existe une hyperlipémie par mobilisation des graisses de réserve.
- l'acidémie lactique peut être importante.
- l'épreuve d'hyperglycémie provoquée peut être normale. L'injection de glucagon ou d'adrénaline qui normalement libèrent le glucose dans le sang ne réussit qu'à élever le taux de lactate, pas celui du glucose.

Le diagnostic biologique de cette absence de glucose-6-phosphotase sera apporté par l'épreuve de SCHWARTZ (injection intraveineuse de 1 g/kg de poids de galactose). Il ne se produit aucune élévation de la glycémie malgré la disparition normale du galactose (capté par le foie), mais la lactacidémie monte considérablement, avec quelquefois une acidose métabolique accompagnée d'une hyperpnée.

Le diagnostic de certitude sera apporté par l'étude enzymatique d'une biopsie musculaire et hépatique qui montrera des enzymes musculaires normaux, et des enzymes hépatiques tous normaux à l'exception de la glucose-6-phosphatase, qui elle est totalement absente.

c) Evolution

La maladie est grave et l'hypoglycémie, l'acidose métabolique, peuvent provoquer des accidents redoutables. Il est encore fréquent que ces malades n'atteignent pas l'âge adulte. Cependant si les règles diététiquess sont correctement suivies, la survie est possible. Des crises de goutte peuvent apparaître chez le grand enfant.

d) Etude génétique

Il s'agit d'une maladie héréditaire se transmettant sur le mode récessif autosomal.

e) Traitement

Le principe consiste, spécialement chez les jeunes enfants, à fournir beaucoup de sucre entre les repas, et beaucoup de protéines pendant les deux premières années.

Certains prabbet également un traitement hormonal au cours des premières années, qui augmente la teille et le poids mais risque d'aggraver encore le déséquilibre entre les possibilités de la néo-glycogenèse et la demande.

OBSERVATION DE CATARACTE ASSOCIEE A UNE GLYCOGENOSE DE TYPE I

Irène G..., est née le 3-XII-1930. A l'âge de deux ans l'enfant présente un tableau typique de glycogénose (qui a même fait l'objet de la description princeps du Professeur DEBRE dans son livre sur les polycories).

Durant son enfance la jeune Irène compense par la multiplicité des petits repas l'insuffisance de sécrétion hépatique du glucose.

En 1946, elle est réglée, pèse 51 kg pour une taille de 1m45. La croissance s'arrête à cette époque et l'hépatomégalie disparaît. Elle est revue en 1958 par le Professeur LESTRADET à l'âge de 28 ans. Sa taille est toujours de 1m45, son poids de 48 kg. Elle ne présente pas de signe patent d'hypercorticisme ; seules sont remarquées qualques traces de vergétures blanches sur l'abdomen. Sur l'angle fonctionnel, elle continue à manifester avec une extrême facilité et surtout à jeun, et au moindre effort physique un peu soutenu des signes évidents d'hypoglycémie s'accompagnant de sueurs profuses. La glycémie à jeun se manifeste autour de 0,40 g/l, mais descend après quelques heures de jeune à 0,25 g/l. Les autres examens : cholestérol, lactacidémie, urée, uricémie sont sensiblement normaux. L'injection intra-veineuse de 1 mg de glucagon ne donne lieu à aucune élévation de la glycémie mais à une forte montée de la lactacidémie. L'épreuve de SCHWARTZ (injection intra-veineuse de galactose) montre une reprise rapide du galactose en moins de 30 minutes, et une élévation marquée de la lactacidémie.

Les dosages des 17-OH étaient à la limite inférieure des résultats normaux.

C'est à cette époque, en 1958, qu'une baisse de vision provoque un examen ophtalmologique ; celui-ci permet de mettre en évidence :

- une acuité de 6/10e à droite, de 4/10e à gauche.
- et à la lampe à fente : la présence d'une cataracte postérieure bilatérale de type "endocrinien".

La malade a alors été mise, malgré la cataracte, à des doses très faibles de corticoïdes, ce qui a abouti à une élévation peu importante, mais indiscutable, de la glycémie de base (0,60 g/l au lieu de 0,40 g/l), et paradoxalement à une stabilisation de la cataracte (mais les doses de corticoïdes étaient vraiment minimes : de l'ordre de 2 à 3 mg/24 h.), et aussi au développement d'une hépatomégalie.

Commentaire

Cette observation de glycogénose de type I associée à une cataracte tardive (mais on ignore l'âge auquel se sont apparues les premières opacités cristalliniennes) témoigne, semble-t-il, de l'action cataractogène de l'hypoglycémie chronique. L'aspect clinique de la cataracte est en faveur d'une origine endocrinienne. Ce n'est pas l'hypercorticisme qui en est la cause, puisque la baisse d'acuité visuelle a été constatée alors que le processus réactionnel surrénal était freiné depuis longtemps (d'ailleurs les cataractes sont assez rares au cours des Cushing et on accuse plus dans leur genèse le diabète associé, que

l'hyper sécrétion surrénalienne de glyco-corticoïdes). De plus les corticoïdes prescrits n'ont pas aggravé la cataracte mais au contraire ont eu un effet stabilisant.

Quant à la diminution de sécrétion cortico-surrénalienne contemporaine de la diminution de l'hépato-mégalie, et la reprise de l'évolution de cette dernière sous traitement, le Professeur LESTRADET interprète les faits de la manière suivante : "après la puberté et l'arrêt de la croissance, coïncidant do nc avec une nette diminution des besoins énergétiques, l'adaptation nutritionnelle spontanée de cette jeune fille intelligente, la multiplicité des petits repas compensant dans une bo nne mesure la défaillance de la sécrétion hépatique de glucose, a certainement contribué à frei ner le processus réactionnel surrénal, et du même coup à réduire la surcharge glycogénique. Lorsque nous avons prescrit la Prednisone, nous avons rétabli chez ce sujet qui conservait, nous l'avons vérifié, les mêmes troubles enzymatiques qu'autrefois, les co nditions hormonales d'hyper-corticisme qui prévalaient tout au long de sa croissance et qui avait, peu à peu, disparu".

C O N C L U S I O N

Après un rapide rappel sur l'embryologie, l'anatomie, et la physiologie du cristallin nous avons, au cours de ce travail, fait une revue des troubles congénitaux du métabolisme des sucres susceptibles de provoquer l'apparition de cataractes post-natales.

En nous basant sur l'expérience du service d'ophtalmologie des Enfants Malades, mais aussi sur celle des services des Professeurs ROYER et LESTRADET, ainsi que sur les faits trouvés dans la littérature, nous avons étudié successivement :

- les hypoglycémies idiopathiques
- l'intolérance héréditaire au fructose
- les glycogénoses (et surtout la glycogénose de type I)
- la galactosémie congénitale
- la déficience héréditaire en galactokinase

De cette étude il se dégage un certain nombre de faits :

1) Il semble y avoir deux sortes de cataractes post-natales secondaires aux troubles congénitaux des métabolismes des sucres :

a) les cataractes qui seraient dues à l'hypoglycémie ; ce sont celles trouvées dans les hypoglycémies idiopathiques sans hyperinsulinisme (c'est à dire avec cétose et par absence de réponse cortico-surrénalienne), dans l'intolérance héréditaire au fructose, dans la glycogénose par déficience

en glucose-6-phosphatase. Les cataractes seraient explicables par la sensibilité que pourrait présenter le cristallin, en présence du déficit en glucose, dont on sait qu'il s'agit pratiquement de sa seule source d'énergie. Les cataractes, bien qu'anatomiquement différentes des cataractes du diabète juvénile, ou de celles des prématurés, pourraient donc avoir une origine semblable.

b) les cataractes qui seraient dues à une accumulation d'une substance métabolique toxique dans la lentille, à savoir l'alcool dérivé du galactose : le galactitol. Ces cataractes se voient dans la galactosémie congénitale, et dans la déficience héréditaire en galactokinase.

2°) Le deuxième fait consiste en la rareté des observations retrouvées dans la littérature et associant troubles congénitaux des métabolismes des sucres, et cataractes post-natales, mis à part bien entendu la galactosémie congénitale connue et étudiée depuis longtemps. Cette rareté est telle qu'une publication récente affirme même :
"... la cataracte galactosémique est donc en pratique la seule cataracte post-natale précoce" (VAROIS).

Cette rareté peut être due à plusieurs causes :

- d'abord parce que les maladies par erreur congénitale des métabolismes des glucides, ne sont elles-mêmes pas très fréquentes.
- ensuite la description princeps de ces troubles est relativement récente (l'intolérance héréditaire au fructose a été décrite en 1956, la déficience héréditaire en galactokinase en 1965).
- la gravité de ces affections, qui peuvent entraîner la mort de l'enfant avant qu'un diagnostic ait pu être porté, et à fortiori qu'un examen

ophtalmologique ait pu être motivé et pratiqué.

- la difficulté de l'examen ophtalmologique des nourrissons est également un élément défavorable, car on sait qu'un examen valable ne peut être fait que sous anesthésie générale et avec un microscope opératoire.

- enfin les services d'ophtalmologie ne sont pas toujours proche d'un service de pédiatrie compétent dans la connaissance des maladies métaboliques.

3) Il nous a paru donc intéressant, pour pouvoir progresser dans la recherche étiologique des cataractes post-natales de proposer une batterie de tests permettant d'explorer le métabolisme glucidique des enfants, sans se borner à la classique calcémie.

C'est dans cette optique que ce travail a été fait. Par conséquent, quand on est certain du caractère post-natal d'une cataracte, c'est-à-dire quand l'opacité cristallinienne, zonulaire le plus souvent mesure plus de 6 mm de diamètre, ou quand on a la notion d'un examen ophtalmologique immédiatement post-natal, normal, nous proposons les examens suivants :

a) Dépistage d'une galactosémie congénitale, peut être affirmée par le dosage de la galacto-transférase erythrocytaire. A défaut par l'épreuve de surcharge orale en galactose (mais cette épreuve dangereuse par le risque d'hypoglycémie sera faite avec prudence).

Par ailleurs il faut noter qu'en cas de melliturie, qui doit être recherchée systématiquement, la chromatographie des urines peut déjà donner d'utiles renseignements, affirmant la galactosurie.

b) Dépistage du déficit en galactokinase ; par le dosage de la galactokinase erythrocytaire ou accessoirement par le test de surcharge orale en galactose (la galactosémie augmente considérablement alors que la glycémie augmente peu).

c) Recherche d'une hypoglycémie matinale récurrente, déjà suspectée par l'interrogatoire, peut être confirmée par l'épreuve de jeûne prolongée sur 24 heures ou par l'épreuve de régime hypocalorique cétogène (avec dosage simultané des taux de cortisone plasmatique) mettant en évidence l'hypoglycémie induite..

Eventuellement épreuve à l'insuline (hyper-sensibilité, absence de remontée glycémique, anomalie de réponse du cortisol plasmatique), épreuve dangereuse de réalisation délicate.

d) Recherche d'une fructosémie (intolérance héréditaire au fructose). Exceptionnellement en cause, sera suspectée par les signes cliniques et biologiques associés (surtout hépatiques) confirmée par la chromatographie des urines et surtout par l'épreuve de charge en fructose (par voie intraveineuse), chute de la glycémie et de la phosphatémie ; enfin, par le dosage de la fructaldolase sur ponction biopsiehépatique.

e) La glycogénose hépatique (glycogénose de type I par déficit en glucose-6-phosphatase) n'a été qu'une seule fois retrouvée associée à une cataracte ; les signes cliniques de la maladie sont en général au premier plan.

Néanmoins, l'étude du cristallin au cours de la fructosémie et de la glycogénose hépatique doit être systématique.

Pour clore la liste de ces examens, on est bien obligé de constater que, par les dangers que certains représentent (épreuves d'hypoglycémie provoquée) ou par l'extrême technicité de certains autres (dosages enzymatiques) ils ne peuvent guère être effectués dans un service isolé d'ophtalmologie au contraire dans un centre médical pluridisciplinaire bien équipé, car il nécessitent une infra- structure hospitalière poussée, tant clinique que biologique.

Au terme de cette étude, nous pouvons conclure qu'il n'est certes pas simple de rechercher des étiologies métaboliques aux cataractes post-natales et que, par surcroît, cela coute fort cher. Mais probablement est-ce le prix nécessaire qu'il faut payer, et le bienfait que peuvent en retirer nos petits malades, joint au caractère exaltant de cette médecine d'aujourd'hui, devraient être pour nous des arguments prioritaires.

B I B L I O G R A P H I E

APPELMANS et Coll. -

Cataractes associées à la galactosémie.
Bulletin de la Société belge d'Ophtalmologie, 1962, 131-421.

BEUTLER, PANKER and TRINIDAD -

The assay of red cell galactokinase.
Biochemical Medecine, 1971, 5, 325-332.

BOUCHON -

Diagnostic des hypoglycémies spontanées.
Supplément Vie Médicale, Mars 1965.

BROYER-BERGER -

Intolérance au fructose.
Presse médicale, 1969, 50, 1877.

CORNBLATH et SCHWARTZ -

Disorders of carbone hydrate metabolism in infancy.
Philadelphia, med. London, 1966.

COURTOIS et PERLES -

Précis de chimie biologique.
Masson, 1964.

DESPRES, BEAL et SERINGE -

Deux cas d'intolérance héréditaire au fructose.
Revue des C.H.U. Nov.-Déc. 1970, n°16, p. 23.

DUKE-ELDER -

System of Ophthalmology.
Vol. III, p. 731.

FONTAINE M., ARON J.J., PERDRIEL G. et ROUSSELIE F. -

La cécité de l'enfant.
Rapport à la S.F.O., 1965.

FRANCOIS -

Les cataractes congénitales.
Paris, 1959, Rapport à la S.F.O.

GABILAN et CHAUSSAIN -

L'association hypoglycémie idiopathique et cataracte.
Arch. franç. de Pédiatrie, 1969, 26, 633.

GOUX et KALLAY -

Complications oculaires des erreurs congénitales du métabolisme.
Bulletin de la Société belge d'Ophtalmologie, 1971, 1.

KNOBLOCH et Coll. -

Pronostic and etiologic factors in hypoglycemia.
Journ. Pediatric, 1967, 70, 876.

LAMY, ROGER, FREZAL et REY.-

Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.

Masson, 1968.

LELONG, ALAGILLE et Coll. -

L'intolérance héréditaire au fructose.
Arch. franç. de Pédiatrie, 1962, 19, 841.

LESTRADET et DESCHAMPS -

Les glycogénoses.
Revue du Praticien, 1963,

LESTRADET -

Glycogénose hépatique secondaire, le syndrome de MAURIAC.
Semaine des Hôpitaux, 1964, n°17, 10-30.

MONTELEONE, BEUTLER, UTZ et CASEY -

Cataracts, galactosuria and hypergalactosemia due to galactokinase deficiency in a child.
The Amer. Journ. of Medecine, March 1971, 50, 403.

NORDMANN -

A propos des cataractes post-natales précoces.
Arch. Opht. (PARIS), 1965, 25, 1.

NORDMANN -

Biologie du cristallin.
PARIS, 1954 - Rapport à la S.F.O.

PAUFIQUE -

Progrès en Ophtalmologie.
Ed. Med. Flammarion PARIS, 1968, 295-336.

POLONOVSKI et Coll. -

Biochimie Médicale.
Masson, 1961.

ROYER et Coll. -

L'intolérance héréditaire au fructose.
Bulletin de la Société med. hop. PARIS, 1964, 115, 805.

SAULS, et ULSTROM -

Hypoglycemia in : KILLY V.C. Brenneman's pratice of

Pediatrics, vol. I, chap. 40/1.

SCHEIE et Coll. -

Congenital glaucome and ocular abnormalities with idéopathic infantile hypoglycemia.
J. Pediatr. Ophtal., 1964, 1, 45.

SITADEVI, RAMAIAH, ZAKHIA et ASKARI -

Fructose intolérance associated with congenital cataract.
Indian Journ. Pediatr., 1968, 35- 496.

THALHAMMER et Coll. -

Pediatrics.
1968, 42, 441.

VARROY -

Calactosémie congénitale - Aspects cliniques expérimentaux et physio-pathogéniques.
Clinique Ophtalmologique, 1971, 3, 25.